U N I V E R S I T E DE R E I M S

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNEE 1969

N° 15

T H E S E

D E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

MARTINE, GINETTE POITEVIN

Née le 18 Janvier 1946

à SOISSONS, 02.

Présentée et soutenue publiquement le 19 NOV. 1969 I9..

LE MYCOPLASMA PNEUMONIAE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Président : M. Louis VILDE, Professeur.

U N I V E R S I T E DE R E I M S

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNEE 1969

N° 15

T H E S E

D E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

MARTINE, GINETTE POITEVIN

Née le 18 Janvier 1946

à SOISSONS, 02.

Présentée et soutenue publiquement le 19 NOV. 1969 ..... 19..

LE MYCOPLASMA PNEUMONIAE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Président : M. Louis VILDE, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.....M. R. FRANQUET
Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims.....M. L. VILDE
Professeurs honoraires.....MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, B. LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
M. AUROUSSEAU.....	Pharmacodynamie
J. BASTIEN.....	Clinique chirurgicale
J. BOREL.....	Biochimie médicale
G. DROPSY.....	Bactério-Parasito-Virologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD.....	Pathologie expérimentale
H. EZES.....	Clinique obstétricale
M. FANDRE.....	Clinique de pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT.....	Chimie organique
H. GEOFFROY.....	Pathologie médicale
J. LE MEN.....	Pharmacie chimique
J. LEVY.....	Pharmacie galénique
M. MEYNARD.....	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX.....	Anatomie
M. QUIRIN.....	Matière médicale
J. VALEYRE.....	Biophysique médicale
L. VILDE.....	Clinique médicale
D. ZAGURY.....	Histologie-embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.	
T. CAULET.....	Anatomie pathologique
R. NATAF.....	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
G. BOFFA.....	Biochimie médicale
H. CHOISY.....	Pharmacologie
R. DOURIS.....	Physique
J. DUCHENNE.....	Microbiologie
P. GAUGE.....	Physiologie
Y. GERARD.....	Chirurgie générale
G. PETITMAIRE.....	Hygiène, médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUEBER.....	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET	Anatomie pathologique
R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
J. CLAUDE	Toxicologie
R. COFFIN	Pédiatrie
J. GOUGEON	Médecine générale
M. HARDEL	Cardiologie
G. LEDOUBLE	Chimie minérale
M. LEUTENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro-psychiatrie
G. PASCALIS	Neuro-psychiatrie
J. RENDOING	Anesthésiologie
J. RIVES	Chirurgie générale
M. SEGAL	Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté.....M. R. DOHAIN

Bibliothécaire.....Mme J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542719_0008

A MES PARENTS,

en témoignage de ma profonde affection.

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS,

A tous ceux qui me portent quelque affection ou amitié.

A Monsieur le Professeur Louis VILDE,

Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux de Reims
Commandeur des Palmes Académiques
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,
qui nous a fait don d'un enseignement
plein d'humanité,
qui nous a toujours montré la voie de
l'intégrité et de la bonté,
qu'il trouve ici le témoignage de notre
profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Gérard DROPSY

Professeur titulaire de la Chaire de Bactério-Parasito-Virologie

qui, par son aide, nous a permis de mener à bien ce travail, qu'il soit ici vivement remercié d'avoir bien voulu faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur Jean-Marie DUBOIS DE MONTREYNAUD

Professeur titulaire de la Chaire de Médecine Expérimentale
Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

qui nous a encouragée tout au long de nos études, et les a suivies avec beaucoup de bienveillance, qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements pour avoir accepter de juger cette thèse.

A Monsieur le Professeur Henri GEOFFROY

Professeur titulaire de Pathologie Générale
Médecin des Hôpitaux
Chef du Service de Médecine Générale A

que nous remercions vivement de nous avoir confié ce travail,
qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour avoir accepté de le juger.

A Monsieur le Professeur Michel FANDRE

Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

En souvenir de l'enseignement qu'il
nous a prodigué,
qui nous a accueillie dans son service
avec une grande bonté,
qu'il trouve ici l'expression de nos
respectueux sentiments.

A Monsieur le Professeur Julien MORICE

Maître de Conférence agrégé en Neuro-Psychiatrie
Chef du Service de Neuro-Psychiatrie du Centre
Hospitalier et Universitaire de Reims

qui a toujours fait preuve à notre
égard d'une grande spontanéité,
qui a su, depuis le début de nos études,
nous accorder sa confiance,
qu'il en soit ici vivement remercié, et
qu'il soit assuré de notre très fidèle
amitié.

A NOS PROFESSEURS,

de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims

A NOS MAITRES,

médecins, chirurgiens et spécialistes du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

qu'ils trouvent ici l'expression de notre vive reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

LE MYCOPLASMA PNEUMONIAE EN PATHOLOGIE HUMAINE

CHAPITRE I

GENERALITES

INTRODUCTION

L'étude de ce microorganisme, et de tous ceux de la même espèce, a été bien longtemps négligée, et porte encore parfois aujourd'hui à bien des confusions.

Ces Mycoplasmes ont été retrouvés comme agents étiologiques de maintes affections animales, en particulier de la péripneumonie des bovidés. Leur rôle pathogène est là aisèment démontré.

Mais chez l'homme, CHANOCK, fort récemment, retrouve un rôle pathogène au seul Mycoplasma pneumoniae: il est l'agent responsable de la pneumonie atypique primitive, à agglutinines froides.

Deux autres découvertes, enfin ont attiré l'attention des chercheurs sur ce microorganisme : tout d'abord, les Mycoplasmes sont les plus petits des microorganismes ayant une vie libre ; ensuite, ils sont des agents contaminants fréquents des cultures de tissus.

Enfin, il reste actuellement beaucoup d'inconnues quant aux rôles des différentes espèces de Mycoplasmes dans des affections telles que leucémie et cancers, et leur résolution permettra sans doute d'ouvrir une voie nouvelle en matière de diagnostic thérapeutique, et même prophylaxie dans ces fléaux.

LIBSTORIQUE

En I765, on décrit la première Mycoplasmose animale qui est une péripneumonie bovine.

En I898, NOCARD et ROUX isolent l'agent responsable de cette péripneumonie bovine, sur un milieu bactériologique inerte. Cet agent fut d'abord dénommé "Asterococcus mycoïdes", puis Mycoplasma mycoïde. Il fut longtemps considéré comme pathogène seulement pour les animaux.

En I906, on décrit l'agalaxie contagieuse des caprins et des ovins, à laquelle BRIDE et DONATIEN, en I923, rattachent un agent du même groupe que Mycoplasma mycoïdes.

En I937, DIENES isole la première souche humaine de Mycoplasme dans une bartholinite.

C'est la même année que KLIENEBERGER-NOBEL et collaborateurs isolent la souche responsable de la pneumonie du rat. Ils lui appliquent alors pour la première fois le terme de "Pleuropneumonia-like Organism" (P.P.L.O.).

En I943, PETERSON et TRUNER montrent la présence d'agglutinines froides dans certaines pneumonies atypiques.

La même année, DELAPLAGNE décrit les affections respiratoires chroniques des volailles.

En I944, EATON isole l'agent de la pneumonie atypique primitive, en provoquant une affection semblable chez le hamster par inoculation intra-nasale de filtrat d'expectoration de malade.

.../...

En I950, GRUNHOLZ isole, chez des enfants atteints de pneumonie à virus, des Mycoplasmes.

EATON démontre la même année que Mycoplasma pneumoniae est sensible à une tétracycline (Auréomycine).

En I956, sont qualifiés de Mycoplasmes : tous les microorganismes sans membranes cellulaires rigides (d'où un grand polymorphisme), et tous les microorganismes dont les colonies, en milieu solide, s'enfoncent au lieu de demeurer à la surface. On considère alors plusieurs Mycoplasmes comme des formes "L" de certaines bactéries (formes dégénérées).

En I957, LIU, chez le convalescent, retrouve des anticorps, par la méthode d'immunofluorescence.

Entre I957 et I960, il est établi une classification sérologique des Mycoplasmes des animaux.

En I960, CHANOCK cultive l'agent d'EATON. Par ailleurs, il démontre, avec ses collaborateurs, que ce microorganisme est l'agent causal de I6 % des cas de pneumonies et bronchites observés chez II0 enfants.

En I96I-I962, CHANOCK, HAYFLICK et BARILE provoquent expérimentalement la pneumonie atypique à agglutinines froides chez des volontaires ; ils démontrent également que le microorganisme est l'agent causal de 50 % des 530 cas de pneumonies, et de I0 % des affections du bas tractus respiratoire, observés chez des militaires.

En I963, CHANOCK propose pour ce microorganisme le nom de Mycoplasma pneumoniae.

CHAPITRE II

ETUDE GENERALE DU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

CLASSIFICATION

On a tout d'abord nommé ces organismes, bien différents des bactéries, P.P.O. (Pleuropneumonia organisms).

Un peu plus tard, on leur a donné le nom de P.P.L.O. (Pleuropneumonia like-organisms) (7).

Depuis 1929, on a admis le nom de genre, sur la proposition de NOWAK, comme étant Mycoplasma ; l'espèce prototype étant Mycoplasma mycoïdes.

Selon la taxonomie, on a admis, comme nom de famille en suivant les auteurs Américains : Mycoplasmataceae.

On a enfin voulu classer ces microorganismes dans un ordre selon leurs différentes propriétés ; mais tous les stades de cette classification ont été discutés, qu'il s'agisse de les faire entrer dans un ordre déjà existant, tel celui des Actinomycétales, ou dans un ordre séparé, ou même dans un ordre intermédiaire entre rickettsies et virus.

Il faut donc s'en tenir pour l'instant à la 7 ème édition du Bergey's Manual, où les Mycoplasmes font partie de la classe des Schizomycètes, mais dans un ordre séparé :

Division I : Protophyta
Classe II : Schizomycètes
Ordre X : Mycoplasmatales
Famille I : Mycoplasmataceae
Genre I : Mycoplasma.

ESPECES HUMAINES DE MYCOPLASMES ACTUELLEMENT CONNUES

En I937, DIENES avait isolé un Mycoplasme dans un abcès d'une glande de Bartholin. Puis, ce microorganisme fut retrouvé dans divers organes, tels l'oropharynx, le tractus génital, l'intestin grêle, le cerveau et le sang. Cependant, les seuls syndromes dont on soit sûr qu'ils soient vraiment dus à un Mycoplasme sont : les affections génitales, et les affections respiratoires. (4)

En I953, on isole plusieurs types antigéniques de Mycoplasmes.

En I954, 4 types de Mycoplasmes humains étaient décrits :

- M. hominis type I
- M. hominis type II
- M. salivarium
- M. fermentans.

En I962, CHANOCK découvre que la pneumonie atypique primitive est causée par une souche de Mycoplasme : il s'agit de Mycoplasma pneumoniae, non encore décrit. (7-8-9)

Récemment, on découvre une autre souche, hôte habituel de l'oropharynx. Il s'agit de Mycoplasma orale ou pharyngis.

Actuellement, on peut donc nommer 6 espèces de Mycoplasmes humains, dont deux seulement auraient chez lui un pouvoir pathogène, et dont une serait anaérobie :

I) - M. hominis type I : aéro-anaérobie ; pathogène. Infectant le tractus génital de l'homme, et responsable d'uréthrites.

.../...

2) - M. hominis type 2 : aéro-anaérobie ; non pathogène. Isolé dans le tractus génital de l'homme. Identique sur le plan antigènique à une espèce pathogène du rat de laboratoire, M. arthritidis, et rendue responsable chez lui de polyarthrite spontanée.

3) - M. salivarium : anaérobie ; non pathogène. Isolé dans la salive et les voies aériennes supérieures de l'homme.

4) - M. fermentans : aéro-anaérobie. Non pathogène. Isolé chez l'homme dans le tractus génital.

5) - M. orale ou pharyngis : aéro-anaérobie ; non pathogène. Isolé dans l'oropharynx de l'homme.

6) - M. pneumoniae : aéro-anaérobie ; pathogène et objet de notre propos ; agent de la pneumonie atypique primitive de l'homme, avec agglutinines froides.

Enfin, il faut signaler une espèce de Mycoplasme saprophyte, M. Laidlawii, isolé dans le sol, le fumier, les boues et surtout les eaux d'égout, et chez lequel on retrouve trois types sérologiques différents.

Pour finir, on note aussi la présence d'une souche dite "souche T" isolée fréquemment dans le tractus génito-urinaire, et responsable, pense-t-on, d'uréthrites. Cette souche n'a pas encore été étudiée sur le plan antigénique, et l'on ignore si elle représente un ou plusieurs types sérologiques. (37)

.../...

Cette description avait pour but de situer le micro-organisme que nous allons étudier, Mycoplasma pneumoniae, parmi les microorganismes de la même espèce.

Cependant, il faut signaler, que de quelques germes qu'il s'agisse parmi ceux-là, son isolement seul ne suffit pas pour en faire l'agent causal d'une affection : en effet, tous prolifèrent souvent en saprophytes sur une muqueuse, ou dans un milieu déjà infecté (par exemple dans les uréthrites gonococciques). (4)

RAPPORTS ENTRE FORMES L DES BACTERIES ET MYCOPLASMES

Il persiste encore une petite partie de la confusion qui fut grande il y a quelques années, quant à savoir la différence ou la similitude qui existe entre Mycoplasmes et formes L de certaines bactéries.

Les formes "L" sont des formes dégénérées de bactéries, isolées pour la première fois en 1935 par KLIENEBERGER - NOBEL (30), et considérées par eux comme un symbiote de Streptobacillus moniliformis. Par la suite, on a vu que cette forme "L", (dont le nom vient de l'Institut LIESTER de Londres), n'était qu'un développement particulier de cette bactérie, et que la plupart des germes connus pouvaient en donner sous diverses influences.

On note en effet quelques similitudes avec le Streptobacillus moniliformis : chez ceux-là comme chez les Mycoplasmes, on ne note la présence d'aucune "cell-wall", la morphologie de leurs colonies est similaire, les unités minimales de reproduction montrent de nombreuses similitudes morphologiques et physiques, quelques aspects de leur métabolisme se rapprochent, et, enfin, leur résistance à la Pénicilline est semblable.

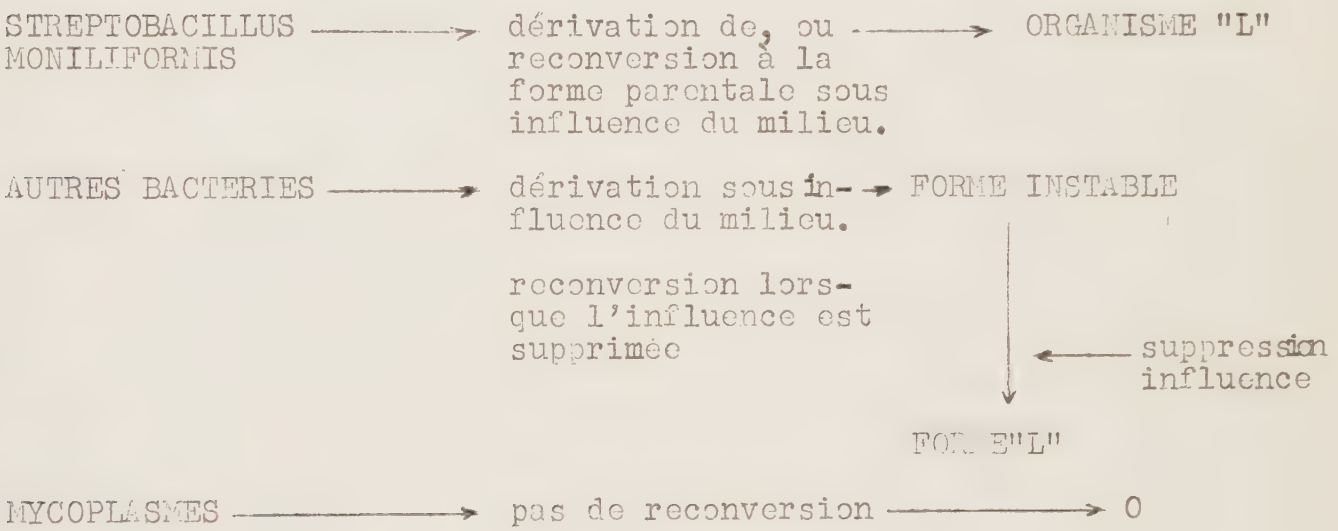
Mais une différence essentielle sépare Mycoplasmes et formes "L" : ces dernières ont la propriété de pouvoir reverser vers leur forme bactérienne originelle, on peut donc les considérer comme des produits de laboratoire exclusivement obtenus quand l'environnement a été favorable, mais jamais dans les processus pathologiques naturels chez l'homme ou chez l'animal. On les obtient en effet en expérimentation : - Soit en détruisant leur membrane par les lysozymes,

.../...

- Soit en empêchant sa synthèse, par des produits tels que la Pénicilline (5).

Au contraire, les premiers ne peuvent pas réverser vers une forme bactérienne normale ; on pourrait donc les considérer comme des formes "L" qui ont perdu ce pouvoir.

Parmi ces discussions, LIEBERMEISTER (3I) a proposé sous forme de tableau l'explication suivante, à partir de Streptobacillus moniliformis :



Bien d'autres théories sont encore actuellement échafaudées sur ce problème : nombreux sont ceux qui disent que Mycoplasmes et formes "L" sont totalement distincts ; d'autres que les Mycoplasmes sont des formes "L" fixées, depuis longtemps sous cette forme, et produites par l'influence d'un traitement antibiotique. (4I)

.../...

En conclusion, on peut adopter l'opinion suivante : (37)

Les organismes qui dérivent d'une bactérie, et peuvent réverser vers cette forme bactérienne parentale sont des formes "L". (29)

Les organismes qui, au contraire, ont perdu ce pouvoir de réversion, sont des Mycoplasmes.

Il semble que ces deux espèces de microorganismes soient bien différents ; mais il manque encore une preuve irréfutable à l'appui de cette théorie.

ETUDE BACTERIOLOGIQUE DES MYCOPLASMES

Dans cette étude, bien sûr, nous nous attacherons à préciser les points particuliers au Mycoplasma pneumoniae. Mais cette bactériologie reste avant tout une bactériologie de genre.

I- Morphologie et mode de reproduction.

Le cycle de reproduction des Mycoplasmes a été assez bien étudié. Il est complexe.

Le cycle commence par une petite particule, que l'on considère comme un corps élémentaire ou une unité minimale de reproduction ; cette particule est sphérique et d'un diamètre qui varie entre 125 et 250 millimicrons.

Ces organismes sont donc plus petits que les gros virus, les rickettsies ou les miyagawanelles.

Une des caractéristiques de ces microorganismes est leur extrême plasticité, d'où le nom de famille Mycoplasmataceae. Ce grand pléomorphisme donne lieu là encore à des opinions divergentes : Pour l'expliquer, deux écoles et leurs théories s'affrontent :

- FREUNDT et son école.
- KLIENEBERGER - NOBEL, DIENES, LIEBERMEISTER.

A)- FREUNDT et ses collaborateurs soutiennent la théorie de la structure mycélienne. (18)

.../...

De l'unité minimale de reproduction, émergent de très fins filaments qui se terminent par un corps sphérique très semblable au corpuscule élémentaire. Ce corps sphérique donne lui-même de nouveaux filaments, et, ainsi de suite, on obtient dans les premières 48 heures une structure arborisée, pseudo-mycélienne.

Puis, dans ces filaments, il apparaît des sphères de taille égale, à intervalles réguliers, et non séparées par des cloisons.

On remarque alors, dans les filaments, des constrictions, entre les sphères, qui divisent ce filament en une série d'éléments coccoïdaux. Ces nouveaux éléments sont finalement libérés du filament par désintégration de la chaîne ; on les considère comme de nouvelles unités élémentaires de reproduction.

C'est la reproduction de ce cycle qui semble responsable de la croissance de la colonie.

Quant aux "corps géants", ou "large bodies", souvent décrits, ils ne seraient que des corps élémentaires élargis, très pléomorphes, chargés de petits granules. On ne les retrouve que chez certaines souches, et leur production traduirait un milieu de culture vieillissant, et devenu déficient. On les considère donc comme des formes de dégénérescence.

Le stade mycélien de reproduction est surtout bien observé en bouillon. En gélose, on retrouve l'aspect caractéristique des colonies de Mycoplasma (avec une particularité pour celles de Mycoplasma pneumoniae : elles n'offrent pas de zône périphérique).

.../...

Mais on observe facilement ce stade dans un milieu solide : en cultures de tissus (2). C'est là qu'ANDERSON, BARILE et leurs collaborateurs, ont étudié un mycélium en cours de segmentation, et en ont fait de nombreuses microphotographies.

B)- Par contre, KLIENEBERGER-NOBEL, DIENES, LIEBERMEISTER et bien d'autres auteurs rejettent la théorie mycélienne, en soutenant que les filaments mycéliens ne sont que des artéfacts apparaissant en cours de préparation. (I4)

Pour eux, les Mycoplasmes, ne possèdant pas de membrane cellulaire, très plastiques et très souples, seraient soumis aux chocs osmotiques et aux autres forces physiques externes de façon telle qu'ils donneraient lieu à des exclusions de matière et à des protrusions.

Pour eux, le corpuscule élémentaire, ou unité minimale de reproduction, augmente de taille, devient irrégulier de forme, toujours sans paroi ; il s'y produit des changements internes, ce qui donne naissance à des zônes de plus forte condensation, qui, à leur tour, donneront de nouvelles unités de reproduction. Le nombre de ces unités varie avec la taille de la cellule.

Ce mode de reproduction est retrouvé aussi bien en milieu solide qu'en milieu liquide, cependant, en bouillon, on observe des filaments courts.

Ces auteurs admettraient d'ailleurs à la rigueur la théorie mycélienne de reproduction pour l'espèce prototype, Mycoplasma mycoïdes, mais seulement pour lui.

.../...

Pour ces auteurs, en conclusion, tout ce pléomorphisme n'est dû qu'aux conditions de culture, au milieu environnant, et il serait donc important de ne faire porter toutes ces observations que sur l'état statique.

II- Structure au microscope électronique.

La microscopie électronique, voie de recherche relativement récente, a été surtout introduite en I965 par ANDERSON et BARILE, qui ont étudié la structure d'un Mycoplasma hominis type I dans un carcinome épidermoïde de la peau. Cette étude reste valable pour le groupe des Mycoplasma pneumoniae, de structure comparable.

Pour cette étude, on a utilisé toutes sortes de techniques différentes : coupes minces, contraste de phases, colorations, etc...

On est arrivé à une description schématique des différents aspects observés : (49)

- On observe des corps élémentaires : assez proches des virus, de diamètre approchant I00 millimicrons, contenant un matériel central très dense aux électrons ; ils sont limités par une membrane.

- On observe également un aspect de cellules : pouvant atteindre 500 millimicrons ; on les pense à maturité. Elles sont rondes ou ovalaires, contiennent des surfaces centrales, sans doute nucléaires, et des ribosomes. Un fait important, déjà maintes fois souligné : elles n'ont pas de membrane cellulaire.

.../...

- On observe enfin des structures filamenteuses, dont les plus longues peuvent atteindre un millimètre. C'est la membrane limitante à triple couche, de 75 à I00 Angströms d'épaisseur, et circonscrivant un matériel interne fait de cytoplasme, entremêlé avec des ribosomes et de l'ADN. La membrane à triple couche est dense aux électrons pour ses feuillets interne et externe, et transparente pour son feuillet moyen.

Ces filaments sont toujours extra-cellulaires, et donnent la forme d'appendices.

En ce qui concerne purement le Mycoplasma pneumoniae, on précise toujours l'intérêt qu'apporte le microscope électronique, s'il est couplé avec l'isolement de l'organisme. Des études poussées ont été effectuées, en I967, par CLYDE et KIM, (I0), en I968, par FURNESS et ses collaborateurs. Puis ces études ont été reprises sur le Mycoplasme humain, en I967, par CHU et HORNE, et en I968, tout récemment, par WILLIAMS.

Elles ont montré que le Mycoplasma pneumoniae était, avec la souche T, l'une des deux seules formes sphériques, différenciées des autres par leur manque presque complet de filaments. Les petites structures observées représenteraient des condensations cytoplasmiques dans les unités de reproduction plus grandes (de I00 à 200 millimicrons), décrites comme corps élémentaires par FURNESS. (28)

Enfin, dans certaines cultures, on souligne de nouveau la présence de ces formes dégénérées, qui seraient plus les témoins d'une involution du milieu que du microorganisme lui-même.

.../...

III- Les cultures de Mycoplasmes.

A) Les milieux de culture.

La condition essentielle est de faire pousser le Mycoplasma sur un milieu riche.

Le milieu de base a été proposé par HAYFLICK, MORTON, SMITH et LIEBERMANN : il est constitué par une infusion de coeur de boeuf additionnée de I % de peptone (Difco si possible), de 5g par litre de NaCl et de I4 g par litre de gélose.

Ce milieu a été commercialisé sous le nom de Difco P.P.L.O. Agar, ou bouillon déshydraté.

Ce milieu doit être enrichi avec des protéines :

- Extraits de levure et serum.

- Liquide humain ascitique à 20 à 30 % de volume total, mais sa composition est variable, sa collection et sa mise en réserve posent de graves problèmes, et enfin, on retrouve fréquemment la présence d'anticorps gênants.

- Sérums bovin ou équin, à I0 ou 20 % ; mais il convient de les tester avant de les employer, et eux aussi contiennent fréquemment des anticorps.

- Une fraction spéciale du sérum sanguin ; mais cette fraction à elle seule ne suffit pas à assurer la croissance du microorganisme : on se demande à l'heure actuelle si l'on ne doit pas lui imputer la responsabilité d'échecs antérieurs dans la culture de Mycoplasma pneumoniae sur Agar.

.../...

- Du sang complet, qui a été utilisé pour la culture de quelques souches ; mais son opacité rend la lecture difficile,

- Des extraits de foie ou de levure,

- Du jaune d'oeuf,

- de l'ADN,

- du bouillon de lapin.

Aucun de ces milieux n'est parfait ; l'un d'eux cependant, remporte bien des suffrages, et l'on utilise couramment le milieu préconisé par HAYFLICK, qui comporte le milieu de base (P.P.L.O. medium), auquel on ajoute 200 ml par litre de sérum de cheval, et I00 ml par litre d'extrait frais de levure.

La culture requiert ensuite les conditions physiques de la bactériologie courante, et les boites de Pétri contenant le gel d'agar doivent être incubées à un pH qui varie entre 7,6 et 8, dans une atmosphère humide, entre 33° et 37°.

B) La morphologie des colonies.

Le Mycoplasma pneumoniae présente des colonies de I0 à I50 millimicrons de diamètre, sphériques, denses, sans zône périphérique. On dit qu'elles ont l'aspect caractéristique d'une mûre.

Mais en milieu solide, par contre, on peut retrouver l'aspect habituel des colonies de Mycoplasma : clairsemées, avec une zône périphérique importante, leur donnant l'aspect d'un oeuf frit.

.../...

En milieu liquide, certaines souches de Mycoplasma pneumoniae présentent des colonies filamenteuses, ramifiées, évoquant un mycélium, et ne se retrouvant jamais en milieu solide.

La morphologie des colonies est donc rendue instable par la seule composition du milieu, ou par la concentration en gélose.

Les cultures ont eu un grand intérêt : ce sont elles qui ont permis de considérer définitivement l'agent qu'EATON avait décrit en I944 comme un Mycoplasma pneumoniae, et non comme un virus. (9). La confusion était possible, étant données certaines propriétés accordées à ce microorganisme : à lui seul, il pouvait induire dans les cellules : des modifications de l'ultrastructure, d'hémagglutination, de surface et des aberrations chromosomiques. (5)

On peut aujourd'hui accorder aux Mycoplasmes des propriétés qui leur sont propres : (49)

- Leur culture est possible sur milieu acellulaire, ce qui permet une fois pour toutes de les éliminer du cadre des virus. Cependant, ils poussent particulièrement bien en milieu cellulaire.

- Ils sont fréquemment retrouvés comme agents contaminants de cultures cellulaires. Ils peuvent être introduits dans ces lignées cellulaires à différents niveaux ; la seule protection qu'on utilise est ici inefficace : on administre systèmatiquement de la streptomycine ou de la pénicilline, deux produits auxquels le Mycoplasma est insensible.

On pense actuellement que 8 à 9 sur I0 des lignées cellulaires utilisées sont contaminées par le Mycoplasma. (5).

.../...

- Enfin, les Mycoplasmes ont un effet cyto-pathogène pour les cellules de la culture.

Il reste à signaler, dans les milieux solides sur gélose avec forte concentration de sérum animal, la présence de "pseudo-colonies", décrites surtout par HAYFLICK et CHANOCK (25). Elles sont dues à des structures cristallines, provoquées par des cristaux de calcium et de magnésium, et peuvent porter à confusion, tant leur ressemblance avec de véritables colonies de Mycoplasmes est frappante. Si elles sont transférées sur des plaques d'agar frais, elles donnent naissance à des nids pour de nouvelles formations cristallines, donnant l'impression de passages en série.

NUTRITION ET METABOLISME DES MYCOPLASMES

Tous les facteurs nécessaires à la croissance des Mycoplasmes ont été bien étudiés.

I- Besoins en protéines et en lipides.

Le sérum nécessaire à la croissance du Mycoplasma contient huit acides aminés différents, dont le principal composant est la lysine. Il contient également du cholestérol estérifié et des phospholipides. Quand cette fraction lipidique du sérum est absente, la croissance du microorganisme est inhibée.

Cependant, selon leur teneur en protéines, cholestérol ou phospholipides, les sérums animaux favorisent plus ou moins la croissance du Mycoplasma.

Le cholestérol peut être partiellement ou même complètement remplacé chez certaines souches de Mycoplasma ; cependant, il reste indispensable pour la synthèse des composants cellulaires, et surtout de la membrane cellulaire.

D'autres facteurs de croissance ont été trouvés indispensables, en particulier l'extrait de levure pour le Mycoplasma pneumoniae.

.../...

II- Besoins en acides aminés et en hydrates de carbone.

Les besoins en acides aminés des Mycoplasma n'ont guère été étudiés jusqu'à ce jour, que chez Mycoplasma hominis type 2. On a réussi à mettre au point pour cette souche un milieu chimiquement bien défini.

Quant à l'utilisation des hydrates de carbone, elle diffère selon les espèces. On distingue celles qui utilisent le glucose, et celles qui en sont incapables. Grâce à cette propriété, on a pu diviser les Mycoplasma en deux groupes : les fermentatifs (ceux qui fermentent les hydrates de carbone), et les non fermentatifs (ceux qui ne fermentent pas les hydrates de carbone). Parmi ces derniers, on retrouve la plupart des souches humaines de Mycoplasma, dont, bien sûr, Mycoplasma pneumoniae.

III- Besoins en acides nucléiques.

Là encore, les études les plus poussées ont été faites sur la souche de Mycoplasma hominis type 2 ; mais l'exigence de toutes les souches humaines est à peu près semblable.

Le Mycoplasma nécessite des acides nucléiques tels que A.D.N. et A.R.N. Mais ceux-ci peuvent parfois être remplacés par guanine, uracile, cytosine, hypoxanthine, ribose ou désoxyribose.

.../...

IV- Besoins en vitamines.

On n'a encore que peu de renseignements quant aux exigences du Mycoplasma dans ce domaine. Cependant, les souches humaines, dont Mycoplasma pneumoniae, utilisent la choline, l'inositol, la biotine, l'acide folique, la pyridoxine et la thiamine.

PROPRIETES BIOCHIMIQUES ET METABOLIQUES DES MYCOPLASMA

I- Propriétés biochimiques.

On possède jusqu'ici peu de travaux sur la constitution chimique élémentaire du Mycoplasma pneumoniae. Cependant, a été étudiée la structure de leur membrane, du cytoplasme et du noyau. (25)

Ces études ont été effectuées sur la souche Mycoplasma hominis type 2, mais surtout aussi sur Mycoplasma pneumoniae.

On ne trouve pas chez les Mycoplasmes d'acide diaminopimélique, principal constituant de la paroi cellulaire des bacteries.

Leur membrane limitante contient du cholestérol pour le besoin de leurs fonctions biologiques.

Leur cytoplasme et leur noyau contiennent des acides nucléiques, comme chez les bactéries courantes, mais en quantité moindre : de I,5 à 4 % d'A.D.N., et de 3 à IO % d'A.R.N.

Le taux d'hydrates de carbone varie suivant les espèces entre 0,I et IO % de leur poids total.

Il faut signaler que Mycoplasma pneumoniae fermente un grand nombre de glucides : glucose, xylose, mannose, maltose, dextrine et amidon. Cette fermentation produit alors des acides.

Comme tous les autres Mycoplasma, il ne fermente pas le lactose.

Lorsqu'il croît en milieu liquide glucosé, la destruction du glucose contenu produit une chute rapide et importante du pH.

.../...

II- Propriétés métaboliques.

Elles diffèrent selon les espèces.

Mycoplasma pneumoniae présente des caractères particuliers quant à l'hémolyse et à l'hémadsorption.

Il produit une hémolysine qui lyse les hématies de cobaye, comme celles de tout autre mammifère. Sur gélose au sang de cobaye, il se distingue facilement des autres souches de Mycoplasma, car il provoque une hémolyse totale du type β, alors que les premiers ne donnent qu'une hémolyse partielle du type α. C'est une hémolysine soluble, très labile, de faible poids moléculaire. Sa nature exacte n'a pas encore été précisée.

Il existe également un phénomène particulier d'hémadsorption des hématies de nombreuses espèces animales à la surface des colonies.

Mycoplasma pneumoniae se distingue aussi des autres souches par la réduction du chlorure de triphényltétrazolium en aérobiose, et par sa non inhibition par le bleu de méthylène en solution à 0,2 %.

.../...

STRUCTURES ET PARENTES ANTIGENIQUES

De nombreuses techniques ont été utilisées pour essayer de préciser la structure antigènique des Mycoplasma.

Parmi elles : la technique de fixation du complément, car elle était simple ; ainsi que l'agglutination des suspensions de Mycoplasma. Mais ces deux méthodes présentaient un même grave inconvénient : l'instabilité des suspensions d'antigènes.

Plus spécifiques furent les tests d'inhibition par les disques imbibés d'antisérum, dans des cultures sur agar. Mais ces tests ne présentaient qu'une faible sensibilité quant à la mesure du taux d'anticorps.

L'hémagglutination indirecte de cellules sensibilisées, se révèla être une méthode à la fois sensible et spécifique.

C'est en 1957, enfin, que CHIEN LU (32), en introduisant la méthode d'immunofluorescence, et en l'appliquant au diagnostic des affections à Mycoplasma pneumoniae, fournit une technique relativement aisée, d'une bonne reproductibilité, et précise. (47). Nous en verrons plus loin toute l'importance.

Les six types de Mycoplasma humains ont été étudiés par les techniques de fixation du complément, test d'inhibition, hémagglutination et diffusion sur gel. En utilisant séparément ces techniques, les types de Mycoplasma paraissent distincts. Mais en couplant ces techniques, on retrouve des similitudes.

.../...

En ce qui concerne plus particulièrement Mycoplasma pneumoniae, il est différent antigéniquement des cinq autres souches. On a cependant observé des réactions hétérotypiques avec Mycoplasma hominis type 2, et avec Mycoplasma salivarium.

A l'aide de la méthode de diffusion en gélose, on a mis en évidence la présence de 2 ou 3 antigènes : on a pu établir que la nature de l'antigène fixant le complément était lipidique, alors que celle de l'antigène précipitant était encore inconnue.

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET AUX AGENTS CHIMIQUES

Les Mycoplasma, quels qu'ils soient, sont résistants aux sulfamides (sulfadiazine, sulfanilanide), ainsi qu'à la pénicilline.

Par contre, ils sont sensibles à de faibles concentrations de tétracyclines, et, bien souvent, de kanamycine.

NEWNHAM (40) a récemment découvert chez les Mycoplasma bien d'autres résistances : au tellurite de potassium, au cristal violet, au vert brillant, à la fuchsine base, au bleu de méthylène, à l'azide de sodium et à la thionine, et ceci de façon plus marquée que les bactéries ; néanmoins, cette résistance ne justifie pas leur emploi dans des milieux sélectifs.

Les Mycoplasma résistent également à l'acétate de thallium, en solution à I/I000, alors que cette substance est très fortement bactériostatique pour les bactéries Gram négatif, et les bactéries aérobies sporulées.

Mais les Mycoplasma sont sensibles à certains milieux ou agents, parfaitement inoffensifs pour les bactéries : tels l'eau distillée et le sérum physiologique ; de plus, tous les Mycoplasma humains (dont Mycoplasma pneumoniae), sont très sensibles à l'action des savons ordinaires.

EN RESUME : NATURE ET CARACTERES GENERAUX DES MYCOPLASMES

Après cette étude rapide bactériologique, métabolique, chimique, antigènique des Mycoplasma, nous pouvons résumer ici ce qu'elle nous a apporté de certitudes sur ce microorganisme, et plus particulièrement sur la souche que nous étudions : Mycoplasma pneumoniae.

- Ce sont des microorganismes très polymorphes, possèdant une grande plasticité. Leurs formes reproductrices, ou unités minimales de reproduction, ou encore corpuscules élémentaires, sont filtrables, et sont de taille comprise entre I25 et I50 millimicrons.

- Ils sont immobiles, prennent mal les colorants d'aniline, mais sont bien colorés par le Giemsa. Ils sont Gram négatifs.

- Ils sont circonscrits par une membrane limitante à triple couche; mais ils ne possèdent pas de paroi rigide (ou cell-wall).

- Ils sont aéro-anaérobies. Ils se cultivent :

. soit sur des milieux acellulaires, telle la gélose, où ils donnent des colonies à l'aspect typique : petites, opaques, dont le centre est incrusté dans le milieu de culture ; les Mycoplasma pneumoniae, dont les colonies ne présentent pas de zône périphérique, prennent alors l'aspect d'une mûre.

. soit sur membrane chorioallantoïdienne d'embryon de poulet, et en cultures de tissus : les colonies sont alors intracellulaires.

- Ils sont tous résistants à la pénicilline et aux sulfamides, mais inhibés par de faibles concentrations de tétracyclines.

- Enfin, ils ne sont jamais réversibles vers une forme bactérienne normale.

CHAPITRE III

PATHOLOGIE DU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

LE ROLE DU MYCOPLASMA PNEUMONIAE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Les Mycoplasmes ont été isolés à partir des muqueuses et tissus humains, en particulier du tractus respiratoire, de la bouche, ainsi que dans la salive, les expectorations et au niveau des tissus pharyngés et amygdaliens.

A l'heure actuelle, la seule certitude pathogènique parmi tous les Mycoplasma a été dévolue au Mycoplasma pneumoniae, rendu responsable d'une pneumonie dite "P.A.P.", ou pneumonie atypique primaire, accompagnée d'agglutinines froides dans le sérum des malades. (7).

Le rôle pathogène de ce microorganisme devient sans équivoque chez l'homme. CHANOCK, en 1965, précise que ce Mycoplasma est l'agent, non seulement de la pneumonie à agglutinines froides, mais aussi de bon nombre d'affections respiratoires fébriles, telles bronchites, bronchiolites, pharyngites et otites. (6). Ces affections iraient, dit-il, de la maladie inapparente à la bronchopneumonie, en passant par les affections indéterminées des voies aériennes supérieures.

.../...

I- Etude de la pneumonie atypique primitive.

A) Historique et infections expérimentales.

De 1930 à 1940 environ, on a isolé un certain nombre de cas de pneumonies qui ne ressemblaient pas cliniquement à la classique pneumonie franche lobaire aiguë due au pneumocoque. Ces cas particuliers furent regroupés, en 1938, par REIMANN, sous le vocable de "pneumonie atypique primitive" , dont le tableau le plus suggestif était celui d'une bronchopneumopathie.

A cette époque, on inocula maints animaux avec des prélèvements provenant de malades atteints de P.A.P. On isola alors chez eux différents microorganismes, qui n'étaient probablement que des germes saprophytes, hôtes habituels, et activés par cette inoculation.

En 1943, pour la première fois, PETERSON et TRUNER (42-48) lient cette pneumonie avec la présence, dans le sérum des malades, d'agglutinines froides. On pensait que les responsables étaient des rickettsies ou des virus.

En 1944, EATON isole un agent responsable de la pneumonie atypique. (15). Il l'isole par culture dans l'oeuf embryonné inoculé avec un filtrat de salive prélevée chez un malade atteint de P.A.P. Les oeufs inoculés ne présentaient aucune lésion pathologique marquante; cependant, des suspensions de tissus et de liquides extra-embryonnaires préparées à partir de ce point de départ provoquèrent chez le rat

.../...

du coton ou chez le hamster, par inoculation intra-nasale, des pneumonies typiques. Un résultat semblable était d'ailleurs obtenu par inoculation intra-nasale de salive filtrée de malades. Cet agent fut alors cultivé en série ; le produit demeurait pathogène chez l'animal, mais il y eut également des échecs itératifs.

A ce moment, les lésions pulmonaires retrouvées chez l'animal étant inconstantes, on en conclut qu'il pouvait s'agit là de l'action d'un virus propre à l'animal en expérience, et réactivé par l'inoculation.

En I957, LIU observe, grâce à l'immunofluorescence, la présence de l'agent d'EATON dans l'embryon de poulet. Un antigène est localisé sur l'épithélium bronchique. Certaines preuves orientent déjà vers un Mycoplasma : on note la présence de petits corps coccobacillaires au niveau de la couche muqueuse de l'épithélium bronchique de l'embryon infecté, ainsi que des structures extra-cellulaires dans les préparations colorées de cultures de tissus infectés, correspondant aux zônes d'immunofluorescence spécifique. (32).

En I960, I96I, I962, CHANOCK et ses collaborateurs montrent que l'agent d'EATON est responsable de I6 % des cas de pneumonie observés chez II0 enfants, et de la moitié des 530 cas de pneumonies, ainsi que de I0 % des affections aiguës du bas tractus respiratoire, observés chez des militaires. (26).

En I962, CHANOCK et ses collaborateurs (7-8-9) démontrent la nature exacte et le pouvoir pathogène de cet agent, après avoir

.../...

réussi sa culture sur un milieu gélosé dépourvu de cellules. Ils utilisent un milieu composé de 7 parties de Difco P.P.L.O. agar, de 2 parties de sérum de cheval non chauffé, et d'I partie d'extrait de levure fraîche à 25 %.

Les colonies, développées 6 à 7 jours après l'ensemencement, sont caractéristiques : circulaires, homogènes, encastrées dans la gélose, avec un centre opaque, mais sans zone périphérique : aspect classique de mûre.

Une culture sur un bouillon de composition identique au milieu solide fut alors mise en oeuvre : Après coloration par la méthode de DIENES, on obtint des granules bleu intense.

La morphologie et les propriétés culturales de cet organisme montraient clairement qu'il s'agissait d'un Mycoplasma.

La même année, CHANOCK par la méthode de l'immunofluorescence, démontrait définitivement l'identité du Mycoplasma.

Un précurseur avait découvert la vérité : GRUNHOLZ, en I950, avait isolé la présence du Mycoplasma dans la pneumonie du nourrisson. (24).

En I962-I963, CHANOCK et ses collaborateurs déterminent le rôle pathogène exact du Mycoplasma pneumoniae en l'inoculant à des volontaires. (7-8-9). Sur 69 volontaires, I8 font une maladie respiratoire fébrile avec ou sans pneumonie.

Une autre expérience d'inoculation du Mycoplasma a eu lieu chez des volontaires, jeunes gens sains de divers établissements pénitenciaires. (I2). Deux souches furent utilisées : la souche FH

.../...

(obtenue directement de LIU, et à l'origine d'un malade atteint d'une pneumonie atypique) ; et la souche I428 (obtenue chez une recrue du corps des "Marines", atteint lui aussi d'une pneumonie atypique).

On n'a obtenu, ni pneumonie, ni myringite (otite bulleuse, fréquente dans les atteintes à Mycoplasma pneumoniae). On a remarqué par contre un contraste frappant entre l'absence de gravité de la maladie obtenue par inoculation de la souche cultivée sur agar, et la sévérité des affections produite par inoculation de la souche cultivée en cultures de tissus. Ceci amène donc tout naturellement à penser que l'on a une baisse de virulence du microorganisme et de son pouvoir pathogène vis-à-vis de l'homme, lorsqu'il est cultivé sur agar. On rejoint alors un point important, dont nous parlerons plus loin au sujet de la prophylaxie : ne peut-on pas obtenir des souches atténuées, aptes à constituer un vaccin, par passage sur milieu de culture inerte et acellulaire ? (I2)

B)Signes cliniques.

a) Incubation :

Sa durée n'en a pas été établie avec précision. On la situe entre I0 et 30 jours, mais certains auteurs soulignent qu'elle peut s'étendre jusqu'à 50 jours.

.../...

b) Le début :

Est pseudo-grippal ; on retrouve des malaises, des frissons, des courbatures, des céphalées assez vives ; la température monte en 3 ou 4 jours à 39° ou 40°.

On trouve fréquemment une asthénie assez importante.

Le début peut parfois être marqué par un cortège de signes rhinopharyngés, avec coryza, angine, toux, ou simplement une légère rougeur de la gorge.

c) A la période d'état :

L'état général est souvent bien conservé, bien que l'on note souvent céphalées, frissons, malaises persistants. Dans I2 % des cas observés dans une épidémie sévissant à la Crosse, ville des USA, sur le Mississipi, on notait également une anorexie.

La température se maintient aux environs de 39°, faisant de grandes oscillations au cours du nyctémère.

On note souvent une dyspnée.

La toux est persistante, pénible, ramenant parfois une expectoration muqueuse ou muco-purulente. Elle s'accompagne fréquemment d'un tirage, et surtout d'algies thoraciques, généralement parasternales. (II). L'examen physique ne révèle que peu de choses : dans 70 %, des râles qui sont le plus souvent sous-crépitants. On peut y trouver, associée, une zône de sub-matité ; dans quelques rares cas, ces râles sont ronflants ou sibilants.

.../...

Dans 20 % des cas environ, la gorge est rouge.

On note l'importance de la découverte, dans un peu plus de IO % des cas, (II) d'une éruption, le plus souvent maculo-papuleuse, et prédominant sur le tronc et sur le dos.

Enfin, on signale assez fréquemment la présence d'une myringite (inflammation du tympan, qui devient congestif et bulleux) (II).

C) La radiographie.

Elle est assez significative, et contraste avec la pauvreté des signes d'auscultation.

Les atteintes radiologiquement démontratives portent en général sur un lobe, et le plus souvent sur le lobe inférieur.

On peut observer :

- Un hile turgescent, élargi, avec de nombreuses travées hilifuges fuyant vers le diaphragme.

- Des opacités mal systématisées, de dimensions variables, en plein parenchyme ou plus souvent dans la région cardio-phrénique. Elles sont inhomogènes et d'aspect cotonneux, mais bien limitées, avec présence de zônes d'atélectasie.

- Des opacités homogènes recouvrant tout un lobe ou un segment du lobe.

Pour un groupe de chercheurs qui firent des travaux en I967 sur l'apparence radiographique des pneumonies à Mycoplasma,

.../...

(RONALD B. GEORGE) (20) on retrouve deux aspects essentiels :

- Celui d'une bronchopneumonie localisée, limitée à un ou plusieurs segments d'un lobe ; atteignant rarement un lobe complet, avec prédominance d'atélectasie. Dans cette forme, les épanchements pleuraux sont rares et peu importants.

- Ou celui d'une pneumonie bactérienne disséminée. Elle atteint les deux champs, avec confluence des régions fortement atteintes.

D) La bronchoscopie.

Depuis peu mise en oeuvre dans ce diagnostic, elle montre une réaction inflammatoire aiguë des bronches se situant dans le territoire radiologiquement atteint. La muqueuse bronchique est fragile, et saigne assez facilement. (49)

E) Le laboratoire.

La vitesse de sédimentation est pratiquement toujours accélérée : elle se situe, à la première heure, dans une moyenne de 50 mm. Elle varie de 16 à 100 mm à la première heure. (II-26)

La formule sanguine est variable, et non caractéristique. En général, on observe une leucopénie relative : le nombre des leucocytes varie entre 4 500 et 10 000 par mm3 ; mais ce score est presque

.../...

toujours dépassé après le cinquième jour de la maladie. (II)

Cette infection s'accompagne de l'élaboration d'anticorps particuliers : hémagglutinines à froid, et agglutinines pour le streptocoque MG.

Dans environ 60 à 70 % des cas, un titre significatif d'hemagglutinines froides apparaît vers la fin du premier septénaire de la maladie, et croît jusqu'au troisième septénaire. La plupart du temps, le taux est égal ou supérieur à I/40°. Parfois, il s'élève jusqu'au I/I28° et plus, avec une montée quadruple du taux entre deux prélèvements différents. (II)

A part quelques divergences d'opinion, la plupart des chercheurs considèrent les titres de I/32° et de I/20° comme étant significatifs pour, respectivement, les hémagglutinines froides et les agglutinines anti-streptocoques MG. (23)

F) Les formes cliniques.

Elles sont nombreuses, et fréquemment décrites :

a)- Formes suivant la symptomatologie :

Les formes hémoptoïques sont décrites, mais rares ; les expectorations sont simplement striées de sang.

Les formes apyrétiques sont certaines.

Les adénopathies sont parfois retrouvées : cervicales, petites, indolores, mobiles, ne laissant pas de séquelles, et disparaissant à la guérison de l'affection.

.../...

Forme décrite par DECARQ et LEE en 1965 : (13) départ lobaire classique, puis envahissement du poumon droit avec épanchement pleural.

Enfin, certaines formes mortelles, avec hypercoagulabilité, et surtout atteinte du système nerveux central, Nous y reviendrons. (33)

b)- Formes suivant la localisation de l'atteinte :

On doit en effet souligner le spectre morbide étroit du Mycoplasma pneumoniae. Malgré cela, il provoque parfois d'autres atteintes : il est assez fréquemment responsable de myringite bulleuse (infection du tympan), que l'on retrouve, aussi bien naturellement, que chez des volontaires inoculés avec une souche entretenue sur cultures de tissus. Il faut aussi souligner la fréquence relative des éruptions. En 1963, il est arrivé de rapporter un cas de pneumonie à agglutinines froides à un érythème polymorphe, accompagné d'une anémie hémolytique. (11)

c)- Formes suivant suivant la radiologie :

Bronchopneumonies mal systématisées, atteignant un poumon.

Atteinte du poumon droit, avec lésions des lobes moyen , inférieur et de la lingula.

Opacités focales avec atélectasie.

Enfin, gravissime : La forme miliaire.

.../...

G) L'évolution.

Cette évolution est lente, et presque toujours vers la guérison, même spontanée. Elle est très fortement influencée par l'administration d'un antibiotique à large spectre, en particulier d'une tétracycline.

Cependant, quelques complications, bien que rares, ont été signalées. Ces complications sont de plusieurs ordres :

. Cardiaques : oedème aigu du poumon, péricardite.

. Neuroméningées : encéphalite, méningite, méningo-encéphalite, polyradiculonévrite.

Certaines de ces complications touchant le système nerveux central peuvent même parfois être à l'origine d'une issue fatale: dans 0,I % des cas (33).

Enfin, il est à signaler que le Mycoplasma pneumoniae persiste très longtemps dans l'organisme atteint : 22 à 29 jours après l'inoculation, chez des volontaires ; pendant le traitement aux tétracyclines, on le retrouve fréquemment dans la gorge du malade; certains auteurs pensent même qu'il persiste deux mois dans les voies aériennes supérieures ; et ces mêmes chercheurs supposent que le Mycoplasma demeure plus longtemps encore dans le bas tractus respiratoire. De là à penser que ce microorganisme peut jouer un rôle dans les affections respiratoires chroniques, telles l'asthme ou l'emphysème, il n'y a qu'un pas, que maints auteurs n'hésitent pas à franchir. (I2-23-33)...

.../...

D'autre part, on n'a pas toujours une restitution de la fonction respiratoire normale après une pneumonie atypique primitive. Cette évolution lointaine a été étudiée par BERVEN : (3), on trouve fréquemment la persistance d'une diminution de la fonction respiratoire six mois et plus après la phase aiguë de la maladie, qu'il s'agisse de pneumonie virale ou mycoplasmique. L'atteinte porte sur les échanges gazeux et ne dépend, ni de l'intensité des signes cliniques pendant la maladie, ni des signes radiologiques. (4)

H) La sérologie :

Différentes méthodes ont été utilisées pour mettre en évidence divers anticorps :

Par les méthodes d'immunofluorescence, d'hémagglutination indirecte avec des hématies tannées de mouton, de précipitation en gélose, et de séroneutralisation en culture, on peut mettre en évidence, dans le sérum des malades, des anticorps spécifiques, agglutinants, précipitants et neutralisants. On a complété ces techniques par la méthode de mise en évidence d'anticorps fixant le complément, grâce à la préparation d'antigènes spécifiques.

Chez les malades atteints de pneumonie atypique primitive, on observe dans le sérum, le développement d'agglutinines froides. (26) CHANOCK et son école pensent que 70 à 90 % de ces malades présentent des anticorps spécifiques vis-à-vis de Mycoplasma pneumoniae.

.../...

Mais les travaux de THIVOLET et SOHIER (47) montrent que, sur 90 cas de pneumonies à agglutinines froides, 30 seulement sont réellement à Mycoplasma pneumoniae. D'autre part, certains auteurs pensent encore que le taux d'agglutinines froides serait directement en rapport avec la sévèrité de l'affection. Il a été prouvé le contraire grâce à l'inoculation de volontaires. (I2)

On retrouve fréquemment aussi, dans les pneumonies à agglutinines froides, la présence d'agglutinines pour la souche de streptocoque MG. Cette réaction est moins constante que celle des agglutinines froides, mais est néanmoins souvent présente dans les affections à Mycoplasma pneumoniae.

La recherche des anticorps fixant le complément s'effectue à l'aide de la technique de SAMSON, ayant comme point de départ la souche P.P.L.O. d'EATON fournie par HAYFLICK. Elle a lieu sur sérum aérobie, par mise en culture, et titrage de l'antigène à l'aide de la microtechnique de SEVER. Mais certains auteurs disent d'elle qu'elle est la moins valable de toutes, (4) alors que d'autres la soutiennent (GRAYSTON et collaborateurs)(I-2I).

De toute façon, on observe une élévation progressive des sérums positifs avec l'âge. (60 % de sérums positifs à 40 ans pour l'hémagglutination indirecte. (4)

I) L'épidémiologie- L'importance de la maladie :

L'importance de la maladie est très variable.

.../...

De I94I à I945, aux Etats-Unis, le Mycoplasma pneumoniae a été associé avec 62 % des cas de pneumonie étudiés.

En I959-I960, CHANOCK et ses collaborateurs ont effectué la première étude sur une grande échelle ; elle a eu lieu dans une collectivité de militaires, à Parris Island, pendant une épidémie. Ils ont associé l'agent d'EATON à 68 % des pneumonies étudiées. (23)

En I96I, EVANS (I6) dans une université du Wisconsin, associe au Mycoplasma pneumoniae 22 % des cas étudiés.

CHANOCK et HAYFLICK avaient fait maintes études épidémiologiques : (25) de I944 à I956, dans les camps militaires américains, on trouvait 26 % de pneumonies imputables au Mycoplasma pneumoniae. En I962-I963, à Seattle, 2I %.

En I964, en Finlande, JANSSON et WAGNER (26), chiffraient à 40 les cas dus au Mycoplasma pneumoniae, sur 240 pneumonies atypiques.

En I965, à Prague, une autre statistique est faite. (44) L'Institut de microbiologie, avec les chaires de pédiatrie, d'oto-rhino-laryngologie, de médecine et d'hygiène, donne le chiffre de II% pour les pneumonies dues à ce microorganisme.

La maladie est assez uniformément répandue ; cependant, elle touche plus volontiers les adolescents et les jeunes adultes, avec une prédilection pour les sujets entre 20 et 30 ans. (CHANOCK fait la même constatation : (25) C'est retrouvé aussi aux Etats-Unis et en Suède).

Elle se répand en épidémies, souvent dans les collectivités telles que les collectivités militaires ; parfois, dans des écoles ou dans des familles.

.../...

On peut rencontrer cette affection toute l'année, mais elle sévit avec prédilection au début et au cours de l'hiver. (25)

La dissémination se fait par contact direct, de personne à personne, par les goutelettes de Pflüge, par voie respiratoire. Elle est favorisée par certains facteurs : la fatigue physique, la promiscuité (CHANOCK l'a prouvé en retrouvant la maladie surtout dans les prisons, les camps d'entraînement, les réserves navales ou aériennes,) et l'on observe des flambées de pneumonie lors de l'introduction, dans une population normale, de sujets prédisposés.

Une étude épidémiologique assez poussée a été effectuée par COPPS et Collaborateurs, en 1966, à la Crosse, dans le Wisconsin. (11).

Ces chercheurs ont pris en considération 138 malades atteints de pneumonie atypique, de décembre 1964 à mai 1966 ; sur ces 138 malades, 57 ont été diagnostiqués comme porteurs d'une affection à Mycoplasma pneumoniae.

On peut résumer ainsi les conclusions tirées de cette étude épidémiologique :

- Dans l'année : on observe un pic des pneumonies à Mycoplasma pneumoniae en 1965.
- Dans le mois : l'acmé de l'épidémie se situe en novembre 1965.
- Par âge : le plus jeune malade avait deux ans et demi ; le plus âgé, 62. Mais le pic le plus important se situe entre 5 et 19 ans.

.../...

- Dans les écoles : le pic de l'épidémie ne reflètait pas l'absentéisme le plus important. On pense donc alors à une contamination plus familiale que scolaire.
- Dans les familles : La moyenne d'âge des malades était de I2 ans. La moyenne d'intervalle libre séparant les différents cas dans une même famille était de 2I jours.
- Par localisation géographique : On note un large éparpillement dans la ville. On relève seulement le cas de trois familles voisines atteintes; sinon, aucune notion de voisinage.
- Par métier : La maladie touche surtout des étudiantes ou des femmes d'intérieur. A noter : six membres du personnel d'une clinique.

II- Etude des autres atteintes dues à Mycoplasma pneumoniae.

A) Les pleurésies :

Les pleurésies et pleuro-pneumopathies ont été plus rarement décrites comme produites par ce microorganisme.

En 1963 : MUFSON et ses collaborateurs en décrivent le premier cas.

En 1965 : DECARQ et ses collaborateurs en rapportent un à leur tour. (13)

Enfin, en 1968, BOHIER et son école en étudient cinq cas chez l'enfant. (45).

En prenant en considération ces sept cas, on retrouve : 4 cas de pleurésies isolées, alors que 3 sont un syndrome mixte de pleuropneumopathie.

A la ponction pleurale, on retrouve un liquide sérofibrineux dans 3 cas, un liquide hémorragique dans 2 cas et une ponction blanche dans les 2 derniers cas.(dans les pleurésies sérofibrineuses, le liquide contient environ 50 g par litre de protéines, et la formule cellulaire est mixte.)(49)

Mais dans tous ces cas, on peut mettre en évidence deux caractères constants : le syndrome fébrile est assez important (la température centrale oscille entre 39° et 41°), et l'on retrouve une forte polynucléose neutrophile.

.../...

Jamais, dans ces syndromes pleurétiques, on n'a pu isoler et mettre en évidence le microorganisme dans le liquide pleural. Le diagnostic a été à chaque fois étayé sur le laboratoire, par constatation d'un taux d'anticorps spécifique elevé, ou, mieux, par l'élévation de leur taux entre deux prélèvements successifs. Le diagnostic n'était alors que confirmé par la négativité de toutes les autres recherches bactériologiques et virales, directes ou par immunofluorescence.

Peut-on prévoir une technique d'avenir pour le diagnostic certain de ces syndromes ? Nous pouvons ici emprunter à SOHIER sa conclusion : (45) "Il conviendrait désormais de rechercher l'intervention du Mycoplasma en particulier par l'isolement du microorganisme à partir du liquide d'épanchement au cours des pleurésies aiguës de l'enfant, et aussi de l'adulte."

B) Autres affections dont est responsable Mycoplasma pneumoniae :

a)- Affections fébriles.

On retrouve bien d'autres syndromes respiratoires fébriles, que la classique pneumonie atypique primitive. Ce microorganisme peut être rendu responsable de bronchites, bronchiolites, laryngites et trachéites ; ces affections sont la plupart du temps aiguës, fugaces, et disparaissent sans séquelles.

.../...

On note aussi une affection fréquente, tant naturellement que chez des volontaires infectés : Il s'agit d'une infection du tympan, ou myringite bulleuse.

b)- Affections non fébriles :

Observées surtout chez des volontaires inoculés avec une souche cultivée sur gel d'agar. On note une pharyngite, une adénite cervicale ou une otite. Ces signes, de toutes façons, sont faibles, légers et courts dans leur durée (I2).

c)- Enfin, on a retrouvé bon nombre d'infections inapparentes, seulement révélées par l'augmentation du taux d'anticorps présents dans le sérum.

.../...

III- Etude de l'observation d'une affection fatale à Mycoplasma pneumoniae.

Pour rares qu'elles soient, les affections fatales à Mycoplasma pneumoniae n'en n'existent pas moins. En est témoin cette observation réalisée en décembre 1965, par MAISEL et ses collaborateurs (33), et qui entraîna, dans les premiers jours de l'année 1966, le décès de la malade.

Il s'agit d'une anémie hémolytique aiguë, avec présence dans le sérum d'agglutinines froides, avec accompagnement d'une hypercoagulabilité sanguine, thromboembolies multiples et infarcissement pulmonaire, et qui causa la mort d'une femme âgée de 70 ans, après une pneumonie atypique qui évolua sur une durée de trois semaines. On notait surtout aussi une atteinte sévère du système nerveux central. A l'autopsie, on isola Mycoplasma pneumoniae à partir de tissus ganglionnaire et pulmonaire, par culture sur milieu artificiel. Apparemment, le microorganisme n'avait pas répondu à ces doses ordinaires et tardives de tétracyclines et de corticostéroïdes.

A)- Reprenons maintenant cette observation en détails :

Le 13 décembre 1965, une femme de 70 ans, jusque là parfaitement saine, consulte son médecin pour des maux d'oreilles bilatéraux, et une toux sèche persistante. La malade est tout d'abord traitée par une Pénicilline G à la Procaïne (Duracilline),

.../...

puis, huit jours plus tard, en plus, par des tétracyclines. Elle va bien pendant IO jours, puis une confusion mentale se déclare, et fait nécessiter une hospitalisation.

Le jour de l'admission, une radiographie pulmonaire est effectuée, et révèle une petite infiltration nodulaire du lobe inférieur gauche.

Les premiers résultats de laboratoire (formule sanguine) sont normaux.

Après poursuite du traitement antibiotique, et administration de 30 mg de dexaméthasone (Décadron), de 500 cc. de sérum humain albuminé, (Albumisol), et de 40 unités purifiées de corticotrophine, intramusculaires, toutes les douze heures environ pendant cinq jours, la malade est transférée au Colorado General Hospital le 30 décembre I965.

Au I7 ème jour de la maladie, un examen physique révèle que : La malade est comateuse et légèrement ictèrique ; ses secrétions sont diminuées ; elle ne réagit qu'aux excitations très douloureuses. On remarque une dilatation fort importante des vaisseaux du cou, lorsqu'on la surélève à 45°. Le rythme respiratoire est à 35 par minute. La tension artérielle est à I2-7. Le pouls est à I00 pulsations par minute, bien frappé et régulier. La température centrale est abaissée à 35°. Les ongles sont légèrement cyanosés, avec pouls capillaire. Les pupilles sont en myosis, mais le réflexe photomoteur est conservé ; le fond d'oeil est normal. Le réflexe pharyngé est normal. Les tympans sont normaux, et sont simplement porteurs

.../...

d'anciennes cicatrices. La nuque est souple. Les poumons sont normaux à la percussion et à l'auscultation. On constate un signe de BABINSKI et d'HOFFMAN bilatéral, avec clonus de la cheville. Les autres réflexes sont vifs et égaux. Le tonus musculaire est augmenté. Enfin, le reste de l'examen physique ne révèle d'anormal qu'un foie modérément augmenté de volume.

Le laboratoire, à l'entrée au Colorado General Hospital, met en évidence une légère anémie à 3 480 000 hématies par millimètre cube, avec anisocytose, microsphérocytose, présence de basophiles ponctués et de réticulocytes. Les globules blancs sont au nombre de 3 600 par millimètre cube, dont 58 % de polynucléaires neutrophiles, et 17 % de lymphocytes. Les plaquettes sont à 379 500 par millimètre cube.

Le reste des examens complémentaires apporte des éléments importants : Une biopsie de crête iliaque montre 60 % d'éléments cellulaires, avec des granulocytes immatures, une proportion de 1/1 entre cellules matures et érythrocytes.

Le test de COOMBS direct est positif à quatre croix, et le test de COOMBS indirect est négatif.

Le cross-matching est impossible à effectuer avant une transfusion ; le taux de prothrombine lui-même est irréalisable, devant la coagulation rapide du sang. Le temps de coagulation est à 5,10 et 20 minutes ; mais les hématies coagulent spontanément dans la seringue.

On note une hémoglobinémie et une hémoglobinurie.

.../...

Le taux d'électrolytes sanguins, les protéines totales du sérum, l'électrophorèse des protéines du sérum, l'urée et la créatinine endogènes sont pratiquement normaux ; mais le fibrinogène sanguin a un taux supérieur à la normale : I0,50 g par litre.

A l'immunoélectrophorèse : on trouve des quantités normaldes de γ_G - γ_A - γ_M globulines.

Les investigations paracliniques sont alors poussées sur le plan étiologique : le titre des agglutinines froides du sérum est supérieur à I/4 à 4°, à I/I28 à 25°, et à I/2 à 37°. Le taux des agglutinines pour le streptocoque MG est à I/40.

A la ponction lombaire, on retrouve un liquide céphalo-rachidien clair, sous une pression de I70 millimètres d'eau. A l'analyse : pas d'éléments ; 0,470 g par litre de protéines, I2I milliéquivalents par litre de chlorures, I,66 g par litre de glucose. (le glucose sanguin est à 2,82 g par litre en continu).

L'évolution de la maladie se caractérise alors par un retour à la normale de la température corporelle, et même plus tard une hyperthermie, des râles pulmonaires, une hypotension incoercible, et apparemment une défaillance cardiaque.

Deux radiographies faites au lit, montrent des champs pulmonaires normaux, des colorations d'expectorations au Gram montrent une réaction posisitive pour les cocci, et négative pour les germes en bâtonnets.

L'administration de sel d'ampicilline, de sel de céphalotine (Keflin), de sel d'héparine, de dextran 40 (Rhéomacrodex), de

.../...

digitaline, de corticostéroïdes et enfin d'oxygène, ne change guère l'état de la malade, et cette femme décède d'un arrêt cardiaque dans la matinée du troisième jour de l'hospitalisation, (le 2 janvier 1966).

Le diagnostic clinique final est : pneumonie atypique due à Mycoplasma pneumoniae, avec anémie hémolytique aiguë, présence d'agglutinines froides acquises et accompagnée de thromboses intravasculaires multiples, et infarcissement généralisé de l'organisme. Un examen neurologique complet n'a pas été fait ; aucune perturbation du système nerveux central n'est mise en exergue à ce moment.

B) A la vérification anatomique :

L'examen est effectué cinq heures après le décès.

Aucune anomalie externe n'est signalée, et le léger ictère n'est pas même mentionné.

Dans la cavité thoracique, les séreuses sont recouvertes d'un dépôt fibrineux. Les ganglions lymphatiques sont tuméfiés et mous. Le coeur est normal. Le poumon droit pèse 550 grammes, et le gauche 450. La palpation de la surface pleurale met en évidence de petites indurations, de tailles diverses, et échelonnées de 5 millimètres à 5 centimètres de diamètre. Sur une section pulmonaire, on note qu'elles sont en continuité avec de semblables granulations du parenchyme ; ces granulations sont de couleur rouge. La partie postérieure du lobe inférieur droit est totalement infarcie. Les bronches sont partout remplies d'une mucosité épaisse, rose et adhérente, et

.../...

recouvrent une muqueuse injectée. Maintes bronchioles sont dilatées.

Une section du parenchyme hépatique révèle des veines centrales turgescentes, et un foyer d'infarcissement dans le lobe droit, avec un parenchyme gris-jaunâtre.

La glande surrénale gauche montre une corticale jaune et nodulaire.

Le rein droit et le rein gauche présentent chacun, sur leur section, de nombreuses zônes triangulaires, gris-jaune et ramollies.

Aucun autre organe, y compris l'encéphale, qui est soigneusement examiné, ne révèle d'anomalie.

Un examen microscopique du parenchyme pulmonaire montre que les alvéoles ou les conduits alvéolaires sont plus ou moins normaux, ou met en évidence des septa épaissis par un engorgement vasculaire et un oedème avec des hémorragies focales ; les cellules bordantes alvéolaires sont apparemment normales. Les parois bronchiolaires sont épaissies de façon diffuse par un oedème et une infiltration macrophagique, lymphocytaire et de cellules sanguines, dans cet ordre de fréquence. Les éosinophiles sont extrêmement rares. De nombreuses petites artères ou artérioles pulmonaires sont obturées par des thrombi récents ou en cours d'organisation.

L'examen microscopique confirme les nécroses localisées du parenchyme hépatique, et les infarcissements locaux sont associés aux nombreux thrombi.

.../...

Un examen de la rate congestionnée, révèle une érythrophagocytose et une augmentation du nombre des cellules sanguines.

Une ponction de moelle dans un os vertébral confirme les résultats fournis ante-mortem.

Post-mortem, une culture bactériologique de tissu pulmonaire ne montre que des organismes tenus pour une flore normale chez des malades d'un certain âge.

La surface cérébrale et celle des leptoméninges, ne montrent rien de remarquable. Sur une coupe, on note que la matière blanche cérébrale est congestionnée, mais thrombose, hémorragie ou infarcissement sont absents. Mise à part une dégénérescence corticale focale, compatible avec la récente anoxie, le cortex temporal et le cortex frontal, les ganglions de la base, le pont, le cervelet ne révèlèrent aucune anomalie à cet examen microscopique. L'axe spinal n'est pas examiné.

C) Diagnostic final :

L'anatomie pathologique diagnostique ce qui suit :

- pneumonie interstitielle, bronchiolite aiguë et bronchite dues à Mycoplasma pneumoniae,
- thromboses multiples, in situ, qui touchent de nombreux organes, et sont la cause d'infarcissements hépatiques et rénaux ,
- anémie hémolytique aiguë acquise (à agglutinines froides), avec hyperplasie normoblastique dans la moëlle osseuse,
- et dégnénérescence récente, focale et minime des neurones et du cortex cérébral, due à l'anoxie.

.../...

D) Isolement et identification du Mycoplasma pneumoniae.

A l'autopsie, on recueille un échantillon de la surface de chaque poumon, un centimètre cube de parenchyme pulmonaire de chaque côté et la même quantité d'un ganglion lymphatique médiastinal. On procède à des mises en culture.(sur gel d'agar).

En moins de deux semaines, sur les cinq échantillons, on observe des colonies de Mycoplasma pneumoniae. Elles sont morphologiquement caractéristiques et montrent une hémadsorption intense, avec hémolyse complète en 24 heures.

Pour l'identification finale du microorganisme, on le teste par la méthode d'inhibition de la croissance par un antisérum spécifique.

E) Conclusions.

L'absence de description de cas fatal depuis 1949 contribue à donner l'idée qu'il s'agit essentiellement d'une affection bénigne. Cependant, on remarque quelques cas d'hémolyse intravasculaire, ou de coagulation sanguine, associés à des titres très importants d'agglutinines froides. Chez de tels malades, même un refroidissement léger des tissus périphériques peut produire une coagulation intravasculaire, avec une lyse mécanique des hématies " en bouquets ", amassées à force dans les petits vaisseaux sanguins. La température centrale de cette malade, lors de son admission, était de 35° ; une hypercoagulabilité, dans cette pneumonie atypique,

.../...

associée à une hémolyse, n'est pas tout à fait inattendue ; comme conséquence d'une hémolyse massive, les facteurs érythrocytaires peuvent être libérés avec la coagulation initiale. Une hyperfibrinogénémie telle que la sienne peut aussi apparaître dans l'oedème pulmonaire ou dans une toxémie bactérienne ; cette patiente a subi une défaillance et une infection irréversibles à cause du Mycoplasme, qui a libéré ses toxines (une hémolysine peroxydasique).

Quelques malades peuvent également subir des complications du système nerveux central, similaires à celles observées dans ce cas. Parmi les 38 cas mortels déjà rencontrés après de telles complications, un tiers survient chez les femmes ; sans prédominance d'un âge. Les problèmes neurologiques entraînent toujours un pronostic grave ; la mortalité atteint environ un tiers de ces malades ; la durée et le déroulement de l'affection sont à peu près semblables à ceux qui eurent lieu chez cette malade. Heureusement, on estime que l'atteinte cérébrale ou de l'axe spinal ne survient que chez moins de 0,I % de malades souffrant de pneumonie atypique primitive. Une coagulation intravasculaire dans le système nerveux, probablement due à la libération de la thromboplastine à partir du poumon atteint, semble être à l'origine de ces lésions ; mais cette conception pathogènique manque encore de fondement. Un examen neuropathologique du tissu cérébral, obtenu par biopsie, post-mortem, révèle seulement un ramollissement sans suppuration, et une prolifération astrocytaire et microgliale non spécifiques, associée avec de l'hémosidérine.

La découverte directe du Mycoplasma pneumoniae, dans les deux poumons atteints, et dans les ganglions lymphatiques, par mise en

.../...

en culture sur un milieu artificiel, ne laisse qu'un faible doute quant à l'étiologie de la pneumonie atypique à agglutinines froides chez cette malade. Aussi loin que nous puissions remonter, c'est le premier exemple d'une telle découverte du microorganisme sur un milieu artificiel.

La mort d'une malade, due à un agent infectieux connu pour être sensible in vitro et in vivo à l'antibiothérapie employée, est troublante. Chez cette malade, le traitement spécifique n'a pas été mis en oeuvre avant le second septénaire de la maladie. Or, il apparaît essentiel dans le traitement par les tétracyclines, pour qu'il soit efficace, d'être entrepris très tôt. Les corticostéroïdes aussi peuvent aider. De plus, on a montré la persistance du germe, chez des malades correctement traités, ainsi que chez des volontaires atteints d'infections expérimentales.

D'autre part, en dépit de la thérapeutique à base de tétracyclines, les effets de l'hémolysine peroxydasique furent fatals à cette malade ; ces effets hémolytiques devinrent manifestes dans le second septénaire de la maladie.

Contribuant aussi à la violence de l'infection, était le taux très bas ou même absent d'anticorps ; cela étant surtout observé chez les personnes âgées.

Enfin, on insiste sur la nature interstitielle du processus inflammatoire ayant atteint le poumon, la bronchiolite aiguë est la défaillance essentielle dans cette affection, ainsi que l'épaississement des parois bronchiolaires avec oedème, congestion vasculaire, infiltrats de mononucléaires et de cellules plasmatiques ; la

.../...

plupart du temps, sans fibrose. Les polynucléaires neutrophiles, lorsqu'ils étaient présents, sont généralement regroupés dans la lumière bronchiolaire, mêlés à du mucus et à des débris de cellules épithéliales ; cela étant donné comme le caractère différentiel entre pneumonie bactérienne et pneumonie atypique primitive.

Tout semble donc indiquer la forte prédilection du Mycoplasma pneumoniae pour les bronches et les bronchioles ; de là à lui attribuer un rôle dans des affections chroniques telles que bronchite ou emphysème...

.../...

IV- Etude des cas observés dans notre service.

Comme nous l'avons vu, le pourcentage des affections fatales à Mycoplasma pneumoniae est très faible. Pour notre part, nous avons relevé six observations démonstratives, sur un laps de temps de trois ans environ ; cependant, bien d'autres pneumonies atypiques ou syndromes pleuro-pulmonaires ont été étiquetés comme probablement dus à ce microorganisme ; mais la non concordance d'un résultat sérologique, ou le manque d'un examen nous ont poussés à ne pas les considérer comme observations parfaites.

Sur ces six cas, on note diverses manifestations pathologiques :

- 4 malades présentent une pneumopathie aiguë ; c'est la forme la plus classique de l'infection à Mycoplasma pneumoniae. Mais un seul de ces malades est atteint d'une pneumopathie aiguë isolée et pure ; dans un cas, il s'y ajoute des polyadénopathies ; chez un autre malade, on retrouve en même temps une anémie hémolytique, avec hémoptysies ; enfin, chez le quatrième malade, on retrouve des hémoptysies, de nombreuses adénopathies et des signes rénaux se traduisant par protéinurie et hématurie.

- Le cinquième cas montre un malade atteint d'une pleurésie gauche.

.../...

- Le dernier ne souffre d'aucune atteinte pulmonaire, mais sa maladie se traduit par une adénite subaiguë.

Cela tend encore à prouver l'extrême diversité des atteintes dues à Mycoplasma pneumoniae, et c'est bien souvent le diagnostic sérologique seul qui parvient à découvrir l'origine de ces nombreux syndromes.

Chez ces six malades, l'affection a été soit spontanément résolutive, soit enrayée par l'administration de Terramycine, ou tout du moins peut être simplement écourtée.

.../...

OBSERVATION N° I

Monsieur Guy H..., âgé de I6 ans, entre dans le service le 27 août I966, pour une asthénie et une anorexie persistantes, depuis leur apparition, à la suite d'une angine contractée en janvier I966. De plus, à l'entrée, on note de nombreuses adénopathies : cervicales gauches, axillaires droites et inguinales bilatérales.

Avant son hospitalisation, il avait été pratiqué plusieurs formules sanguines, qui avaient montré l'existence d'une lymphocytose à plus de 50 %, et cela à plusieurs reprises, alors que le nombre de globules blancs était à 5 000 par millimètre cube.

A l'entrée, le malade est totalement apyrétique.

L'examen physique pleuro-pulmonaire est strictement normal.

On constate l'existence d'adénopathies assez volumineuses, fermes, bien mobiles ; elles sont cervicales postérieures gauches, axillaires droites et inguinales bilatérales.

On note par ailleurs l'existence d'une splénomégalie assez importante et nettement palpable.

Une radiographie pulmonaire est alors immédiatement pratiquée : elle revient strictement normale.

Un bilan biologique assez poussé montre l'absence de tout signe inflammatoire, avec un test au Cétavlon à 6 unités, et une vitesse de sédimentation sanguine à 4 mm-I4 mm-76 mm, respectivement à la première, deuxième et vingt-quatrième heure .

.../...

Devant ces résultats, on décide de faire une biopsie ganglionnaire, dans les aires axillaire et cervicale. L'anatomo-pathologie démontre l'absence d'éléments tumoraux visibles ; il s'agit d'une adénite subaiguë, sans caractères spécifiques nets.

Cependant certains éléments permettraient d'orienter le diagnostic vers une adénite virale : les follicules sont élargis, constitués de lymphocytes et de quelques cellules réticulaires ; de plus, on note fréquemment un épaississement lympho-réticulaire de bordure.

Dans ce sens, une sérologie virale est alors demandée ; elle donne les résultats suivants :

- Résultat positif au I/80 ème pour le virus parainfluenzae II.
- Résultat positif au I/20 ème pour l'adénovirus.
- Résultat positif au I/40 ème pour Mycoplasma pneumoniae.

Toutes les autres recherches sérologiques sont négatives.

Le 8 septembre I966, le malade sort, et rentre chez lui sans qu'aucun traitement lui soit prescrit.

Le I7 décembre I966, il est convoqué pour subir une nouvelle sérologie virale de contrôle. Celle-ci est pratiquée et montre les résultats suivants :

- Résultat positif au I/20 ème pour le virus parainfluenzae II.
- Résultat positif au I/40 ème pour l'adénovirus.
- Résultat positif au I/80 ème pour Mycoplasma pneumoniae.

Devant une telle montée d'anticorps pour Mycoplasma pneumoniae, on rapporte alors ce microorganisme des manifestations

.../...

pathologiques diverses éprouvées par ce malade.

Dans cette observation, il est surtout remarquable de constater l'absence de toute manifestation pleuro-pulmonaire. L'infestation à Mycoplasma pneumoniae se traduit exclusivement par un syndrome fait d'adénopathies multiples et d'une splénomégalie ; seule la sérologie virale nous aura apporté la clef du diagnostic.

.../...

OBSERVATION N° 2

Monsieur Pandiougou F..., âgé de 24 ans, entre dans le service le II février 1967, pour l'existence d'une douleur thoracique sous-mammelonnaire gauche, persistant depuis environ quatre semaines. Cette douleur ne s'accompagne, ni de toux, ni d'expectoration. De plus, le malade est totalement apyrétique, avec une température centrale s'élevant à 37°6 le soir de son admission à l'hôpital.

A l'examen d'entrée, on retrouve, sur le plan pleuro-pulmonaire, une diminution des vibrations vocales à la palpation, une matité franche à la percussion, et une abolition du murmure vésiculaire à l'auscultation, à gauche, le tout signant un diagnostic de pleurésie.

La radiographie pulmonaire confirme le diagnostic d'épanchement pleural.

Une ponction pleurale est alors pratiquée, qui ramène un liquide sérofibrineux ; ce liquide est immédiatement mis en culture, à la recherche éventuelle du bacille de Koch.

Le bilan paraclinique donne certains résultats concordants :

La vitesse de sédimentation sanguine est à 23 mm-47 mm-98 mm, respectivement à la première, à la deuxième et à la vingt-quatrième heure .

On demande également plusieurs examens cytobactériologiques d'expectorations, toujours à la recherche du bacille de Koch.

.../...

Recherche négative à l'examen direct, mais la mise en culture sur milieu de Coletsos est néanmoins pratiquée.

Malgré le manque de preuves pour étayer ce diagnostic étiologique, on porte le diagnostic de pleurésie tuberculeuse, le terrain étant ici surtout favorable à cette affection.

Le malade est mis à un traitement spécifique, à base de Streptomycine panthoténique, à la dose de I gramme par 24 heures, et d'I.N.H., à la dose de 500 milligrammes par 24 heures.

On doit signaler, qu'au cours de son hospitalisation, le malade se plaint à plusieurs reprises de céphalées ; des ponctions lombaires sont de ce fait pratiquées, qui ne montrent qu'un liquide céphalo-rachidien strictement normal.

Un mois après la mise en route du traitement antibiotique spécifique, les résultats des mises en culture reviennent. Qu'il s'agisse des cultures d'expectoration ou de liquide pleural, elles sont toutes négatives.

Au même moment, l'épanchement radiologique a disparu, laissant juste place à un léger comblement du cul-de-sac gauche.

Sur le plan paraclinique, la vitesse de sédimentation s'est presque normalisée, et l'indice d'haptoglobine est abaissé à I,3.

On pratique alors une réaction de déviation du complément, qui revient positive au I/I60 ème pour l'antigène de Mycoplasma pneumoniae.

Ce n'est donc qu'à posteriori, et sur la foi de cet examen, que l'on porte le diagnostic de pleurésie séro-fibrineuse à Mycoplasma pneumoniae.

.../...

On est dans ce cas dirigé vers une affection pulmonaire. La pleurésie sérofibrineuse était certaine, tant sur le plan clinique que para-clinique, mais il est à noter que l'affection n'est en rien comparable à la classique bronchopneumopathie ; bien plus, le terrain est nettement en faveur d'une atteinte d'origine bacillaire. C'est encore une fois la sérologie qui en donne l'étiologie exacte.

.../...

OBSERVATION N° 3

Monsieur B. B..., âgé de 42 ans, Sénégalais d'origine, entre dans le service le 30 décembre 1967 pour des signes évoquant une pneumopathie aiguë : la température centrale est à 38°, on note une toux fréquente, ramenant une expectoration muqueuse, et parfois hémoptoïque.

A l'entrée dans le service, l'examen pleuro-pulmonaire révèle une auscultation normale dans les deux champs, et l'examen de l'abdomen ne montre qu'une discrète hépatomégalie.

La radiographie pulmonaire décèle une opacité bi-latérale et symétrique des lobes inférieurs, à contours flous et inhomogènes.

Par ailleurs, il faut noter un tableau clinique d'anémie hémolytique ; le malade montre une pâleur assez marquée et un léger subictère.

Sur le plan paraclinique, on trouve :

- Une numération-formule sanguine avec surtout 2 800 000 hématies par mm3.
- Un indice d'haptoglobine à 0,20.
- Le test de COOMBS à l'antiglobuline à large spectre est positif.

Après 16 jours d'hospitalisation, on pratique une recherche sérologique virale, qui revient positive à 1/160 ème pour Mycoplasma pneumoniae. A cette occasion, on recherche également le taux d'agglutinines froides, qui est à 1/1024 ème.

Le malade est alors soumis à un traitement, composé de : 4 millions par jour d'unités de Pénicilline, 2 grammes par jour de Terramycine.

.../...

Les signes cliniques s'amendent rapidement : la fièvre rétrocède en 24 heures, la toux et l'expectoration s'éteignent en quelques jours ; enfin, l'image radiologique se normalise à la fin du premier septènaire.

Il faut noter accessoirement, que la présence en cours d'hospitalisation d'une éosinophilie à 30 %, fait rechercher une parasitose ; on trouve une filaire Loa-Loa, un ankylostome et un ténia, polyparasitose pour laquelle le malade est mis à la Notézine.

On revoit ce malade un mois plus tard, et on constate un excellent état général, et une radiographie pulmonaire redevenue parfaitement normale.

Dans ce cas, l'atteinte par le Mycoplasma pneumoniae se traduit par un tableau peu commun d'anémie hémolytique et l'attention est tout de même attirée sur l'appareil pleuro-pulmonaire, avec son cortège de signes cliniques : mais les hémoptysies, bien que discrètes, sont rares dans les affections à Mycoplasmes. Le rôle de ce microorganisme est cependant mis en évidence, et là encore, par le laboratoire.

.../...

OBSERVATION N° 4

Monsieur Robert S..., âgé de 24 ans, entre dans le service le 18 janvier 1968, pour un syndrome pulmonaire aigu, avec présence d'un point de côté sous-mammelonnaire droit.

A l'entrée, l'examen pleuro-pulmonaire révèle l'existence de râles bronchiques de l'hémithorax inférieur droit.

Le reste de l'examen révèle une splénomégalie modérée, mais palpable, et aucune adénopathie n'est retrouvée.

Les tests paracliniques montrent un syndrome inflammatoire certain, avec une vitesse de sédimentation sanguine accélérée, à 68mm- 106mm- 117mm, respectivement à la première, deuxième et à la vingt-quatrième heure . L'indice d'haptoglobine est à 5,1. La numération-formule sanguine est normale.

La radiographie pulmonaire met en évidence un foyer peu systèmatisé au niveau de la base pulmonaire droite.

A l'entrée, on notait chez ce malade une hyperthermie à 38°4.

On met alors en oeuvre un traitement par la Terramycine, à la dose de 1 gramme par 24 heures ; en 48 heures, le malade devient apyrétique.

A ce moment, la sérologie virale est positive au 1/40 ème pour Mycoplasma pneumoniae, et négative pour tous les autres virus à tropisme respiratoire.

.../...

Dix jours plus tard, une nouvelle radiographie pulmonaire revient normalisée, tandis que la symptomatologie clinique a totalement disparu.

Nous avons donc conclu ici aussi à une pneumopathie aiguë à Mycoplasme pneumoniae. Le tableau clinique est plus proche des descriptions classiques ; mais ce n'est qu'aidés de la sérologie que nous avons pu mettre en évidence une étiologie précise.

OBSERVATION N° 5

Mademoiselle Josiane H..., âgée de I9 ans, étudiante en Médecine, appelle d'urgence l'un d'entre nous le 2I janvier I969.

Cette jeune fille n'a aucun antécédent notable. Depuis une semaine, elle se plaint d'un état subfébrile, avec une toux assez violente, nettement exagérée par le décubitus. Cette toux est quinteuse, et ramène souvent une expectoration muqueuse. Le 2I janvier, elle s'alarme de la survenue brutale d'hémoptysies répétées et de moyenne abondance.

En ce jour, la température centrale est normale.

Cette jeune malade est hospitalisée le 22 janvier.

A l'entrée, l'examen somatique complet ne retrouve, au niveau de la base pulmonaire droite, qu'une submatité et un foyer de gros râles sous-crépitants.

Le lendemain, il apparaît, dans l'aire ganglionnaire trapézienne gauche, une adénopathie de la taille d'une noisette.

Le surlendemain, on retrouve aisément, deux petits ganglions de la même chaîne et sous-jacents au premier.

La radiographie pulmonaire met en évidence une large opacité peu dense de la base droite, plus marquée à la partie postérieure du lobe inférieur ; il s'agit d'un foyer d'infiltration hétérogène, de type nodulaire.

Un bilan paraclinique poussé a été mené ; les résultats principaux en sont :

- Fond d'oeil normal.
- Vitesse de sédimentation sanguine à 60 mm- 84 mm- II0 mm, respec-

.../...

-tivement à la première, à la deuxième et à la vingt-quatrième heure .

- Indice d'haptoglobine à 4,50.
- Fibrinémie à 5,2 grammes par litre.
- Numération-formule sanguine du 23 janvier :

. G.R. : 4 I00 000/mm 3

. G.B. : 9 600/mm 3

. Pl. : 3I0 000/mm 3

. Polynucléaires neutrophiles : 60 %

. Lymphocytes : 40 %.

- Numération-formule sanguine du Ier février :

. G.R. : 4 600 000/mm 3

. G.B. : 9 600/mm 3

. Polynucléaires neutrophiles : 48 %

. Polynucléaires éosinophiles : 4 %

. Lymphocytes : 44 %

. Monocytes : 4 %

- Ionogramme et taux d'azotémie normaux.
- Intra-dermos réactions à la tuberculine à I0 unités, puis à 50 unités : négatives.
- Transaminases normales.
- Test de Mac Lagan (hépatique) : 30 unités Verne.
- Test de Cétavlon : 32 unités.
- Le taux de prothrombine, à quatre reprises, est retrouvé bas : il oscille entre 47 % et 60 %.
- Trois examens directs successifs à la recherche de bacilles acido-

.../...

alcoolo-résistants, dans l'expectoration, rentrent négatifs.

- Les réactions de déviation du complément en présence d'antigènes sont négatives pour les virus et les Rickettsies, mais elles sont positives pour le Mycoplasma pneumoniae, respectivement au I/I60 ème, et au I/320 ème, les 23 janvier et Ier février.

Là encore, sur la foi de la réaction de déviation du complément, on conclut à une pneumopathie aiguë à Mycoplasma pneumoniae ; une note inhabituelle cependant : les hémoptysies, mais elles peuvent se mettre en rapport avec l'hypoprothrombinémie constatée chez cette malade, et nous avons vu précédemment qu'elle est parfois retrouvée.

Par ailleurs, cette jeune fille rapporte qu'elle aurait eu des urines "rosées" deux jours avant son hospitalisation ; on veut donc explorer le côté rénal, et l'on dépiste une protéinurie à 0,80 grammes par 24 heures. Une urographie intra-veineuse, effectuée dans ce même but, ne montre aucune lésion radiologique.

Notre jeune malade est apyrétique depuis le début de son hospitalisation ; les signes auscultatoires pulmonaires s'estompent vite ; une seconde radiographie pulmonaire, faite le 3I janvier, ne montre plus d'anomalies.

La malade quitte le service le Ier février ; en bon état général, mais, ayant perdu I, 500 kg. en dix jours, elle demeure asthénique.

Notre observation montre la co-existence d'un syndrome classique de pneumopathie aiguë, et d'une note hémolytique, syndrome complexe que nous commençons à trouver courant dans les atteintes par le Mycoplasma pneumoniae.

.../...

OBSERVATION N° 6

Monsieur Mossi D..., âgé de 29 ans, Sénégalais d'origine, vivant depuis 8 mois en France, entre dans le service le II avril 1969, pour une toux fréquente, accompagnée de douleurs thoraciques, et de vomissements alimentaires. De plus, depuis deux jours environ, on note chez lui un état fébrile.

A l'entrée, en effet, la température centrale est à 40°4.

L'examen pleuro-pulmonaire montre une toux fréquente, qui ramène souvent une expectoration muqueuse ; il existe des douleurs thoraciques axillaires droites et gauches. A la percussion, on note une submatité des deux bases ; à l'auscultation, une diminution du murmure vésiculaire à la base droite.

Par ailleurs, on retrouve une splénomégalie nettement palpable et des micropolyadénopathies bilatérales.

La radiographie pulmonaire est normale.

Les tests biologiques révèlent un syndrome inflammatoire sévère, avec une vitesse de sédimentation sanguine à I22mm - I30mm - I38mm, respectivement à la première, à la deuxième et à la vingt-quatrième heure , et avec un test au cétavlon à 80 unités.

Une sérologie virale est positive au I/40 ème au Mycoplasma pneumoniae.

Le Bordet-Wasserman est positif, ainsi que le test de Nelson.

Enfin, la recherche d'une parasitose sanguine ramène la certitude d'une filariose Loa-Loa.

.../...

Le malade est alors mis sous traitement de Terramycine, à raison de I,50 gramme par 24 heures. On constate, 48 heures après la mise en route du traitement, le retour à la normale de la température et une nette amélioration de la symptomatologie pulmonaire.

Les radiographies pulmonaires pratiquées 8 à I5 jours plus tard sont normales ; en I0 jours, la vitesse de sédimentation sanguine est elle aussi normalisée.

Une deuxième sérologie virale, pratiquée I5 jours plus tard que la première est positive au I/30 ème au Mycoplasma pneumoniae. Le dosage des agglutinines froides dans le sérum revient négatif.

On conclut ici encore à une atteinte virale à Mycoplasma pneumoniae ; mais là de nouveau, on n'a retrouvé aucune manifestation pulmonaire radiologique. Il est à noter que cela va à l'encontre des signes habituellement observés : nous avons en effet précisé que la pneumonie atypique primitive contrastait par sa discrétion clinique, et ses signes radiologiques assez importants. D'autre part, ce malade est fébrile, éprouve quelques troubles digestifs et présente des adénopathies et une splénomégalie.

Seul le laboratoire, ici encore, nous permet de regrouper toutes ces atteintes sous la même étiologie.

.../...

Nos observations personnelles des affections à Mycoplasma pneumoniae peuvent donc avant tout, démontrer la diversité extrême des atteintes dues à ce microorganisme ; la plupart du temps, bien sûr, on note des atteintes pleuro-pulmonaires, cliniques ou radiologiques. Mais il est fréquent de rencontrer des manifestations d'ordres tout à fait différents, telles des adénites ou des anémies hémolytiques. Cela tend également à prouver l'extrême importance que prennent ici les investigations paracliniques, sans lesquelles, bien souvent, aucun diagnostic sûr ne serait établi.

METHODES GENERALES D'IDENTIFICATION DES AFFECTIONS A MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Avant d'aborder le traitement des affections à Mycoplasma pneumoniae, il nous faut revoir en détails les différentes façons d'identifier ce microorganisme, puisque le laboratoire pallie, par sa précision, à l'extrême polymorphisme des formes pathologiques.

I) Diagnostic biologique des affections à Mycoplasma pneumoniae.

Cette méthode de diagnostic a d'ailleurs été établie pour Mycoplasma pneumoniae de préférence, puisqu'il est le seul de son genre à avoir un rôle pathologique connu : la pneumonie atypique primitive.

On peut cependant préciser que cette affection n'est pas une entité morbide, mais peut être la conséquence d'atteintes très variées, telles que celles de Rickettsia burneti (agent de la fièvre Q), de Miyagawanella ornithosis (agent de l'ornithose), et de virus comme le Myxovirus influenzae (agent de la grippe), les adénovirus et le virus de la chorio-méningite lymphocytaire. Il convient donc de discriminer le rôle de ces divers agents.

C'est pourquoi le diagnostic biologique de la pneumonie atypique primitive sera orienté, d'une part, par les données cliniques et épidémiologiques, et, d'autre part, par des réactions sérologiques para-spécifiques. (37)

.../...

A)- Données cliniques et épidémiologiques :

Nous rappellerons brièvement que, dans sa forme classique, la pneumonie atypique primitive possède un contraste certain entre des signes cliniques pulmonaires assez discrets, et des signes radiologiques importants ; c'est en cela qu'elle est facilement reconnaissable.

Mais il peut arriver que Mycoplasma pneumoniae soit responsable d'affections respiratoires fébriles, de symptomatologie encore plus discrète, et de traduction radiologique légère ou même totalement inexistante.

C'est souvent par la notion d'une épidémie, dans une collectivité, que l'on sera le plus orienté.

B)- Réactions sérologiques para-spécifiques :

On parle ici de la mise en évidence, dans le sérum du malade, d'agglutinines pour les hématies à froid, et d'agglutinines pour le streptocoque MG. Ces agglutinines sont également présentes dans d'autres affections virales, mais moins fréquemment et surtout à un taux moins élevé.

a) Recherche des agglutinines pour les hématies à froid.

De préférence, on la pratiquera sur deux échantillons de sérum : la sérologie précoce aura lieu environ au septième jour, et la sérologie tardive entre le quinzième et le vingtième jour . Le sérum recueilli sera dilué au I/IO, et les hématies seront des hématies humaines, d'un donneur du groupe O. On laisse ce sérum à 4°

.../...

pendant I8 heures. On peut pratiquer, soit une isoagglutination, (avec les hématies d'un donneur), soit une autoagglutination, (avec les hématies du malade).

La lecture sera faite à la sortie du réfrigérateur, soit à l'oeil nu, soit à l'aide d'un miroir concave ; on note l'agglutination observée. Elle est : soit massive (le culot est d'un seul bloc), soit fragmentée en deux ou trois gros amas ou en plusieurs petits amas, visibles à l'oeil nu, soit encore sous forme de tout petits grains visibles seulement au dessus du miroir concave. Ce sont seulement les réactions visibles à l'oeil nu que l'on doit considérer comme positives.

Les agglutinines froides ont la propriété de disparaître rapidement à la température du laboratoire.

Ces agglutinines froides apparaissent vers la fin du premier septènaire de la maladie, atteignent leur taux maximum du dixième au vingtième jour , puis diminuent rapidement en quelques semaines.

On tombe généralement d'accord sur le taux de I/40 ème, dans une pneumonie atypique primitive en évolution. Cependant, les taux retrouvés sont fréquemment supérieurs à cela. Certains chercheurs considèrent même le taux de I/32 ème comme en faveur de cette affection, (23), et des équipes comme celles de FINLAND et BARNES considèrent comme positive une agglutination granuleuse avec un titre de I/20 ème, pourvu que la floculation soit obtenue avec I/I0 ème, et qu'elle ait complètement disparu après chauffage à 37°. (23). Ce qui semble également très significatif, est l'élévation du taux des

.../...

agglutinines froides dans le sérum tardif par rapport à celui du sérum précoce.

Quant aux pourcentages de positivité de la réaction des hémagglutinines froides dans la pneumonie atypique primitive, il varie selon les auteurs et les statistiques. On passe de 20 % à 65 %, dans la moyenne, se situent JANSSON et WAGER, avec une réaction positive chez 42 % de la population civile atteinte de pneumonie atypique primitive. (26)

Les différences constatées dans ces chiffres ont été mises en relation par de nombreux auteurs, avec la gravité de la maladie : il était soutenu que 75 % à 90 % de positivité se trouvaient dans les formes graves, et 25 % à 30 % seulement dans les formes sévères. (37), mais d'autres chercheurs, par contre, niaient toutes relations entre le taux des agglutinines et la sévérité de l'affection. (I2)

Cette réaction n'est que para-spécifique : en effet, on trouve des hémagglutinines froides dans le sérum de sujets atteints de diverses affections, telles que : infections bactériennes et virales (tuberculose, rougeole et rubéole, oreillons, syphilis) ; infections parasitaires sanguines (trypanosomiase, paludisme); et affections vasculaires et sanguines. Mais leur fréquence n'est que faible, et le taux d'agglutination toujours inférieur, ou, au plus, égal à I/32 ème.

Cette recherche doit donc avant tout orienter le médecin vers un Mycoplasma pneumoniae, mais il doit avant éliminer la responsabilité possible d'une rickettsie, d'une miyagawanelle ou d'un virus.

.../...

b) Recherche des agglutinines pour le streptocoque MG.

Il s'agit d'un streptocoque non hémolytique, différent des autres streptocoques trouvés chez l'homme, dans la gorge ou dans les voies respiratoires supérieures, et qui a été isolé par THOMAS et son école, à partir de poumons de sujets décédés d'une affection semblable à la pneumonie atypique primitive. Il est agglutiné par le sérum de sujets atteints de cette maladie.

Là encore, on pratique deux sérologies : précoce, (au début de la maladie), et tardive (4 ou 5 semaines après le début).

Le sérum prélevé, après dilution au I/5 ème, est mis en présence d'une suspension en sérum physiologique d'une culture de 24 heures d'une souche de streptocoque MG de référence, et le mélange est alors porté à l'étuve à 37° pendant I8 heures.

La lecture de la réaction est ici encore effectuée à la sortie de l'étuve, soit à l'oeil nu, soit à la loupe, et l'on retrouve des agglutinats (visibles à l'oeil nu, ou simplement visibles à la loupe). Seuls, les agglutinats visibles à l'oeil nu sont considérés comme positifs.

Ces agglutinines apparaissent, en général, à la deuxième ou troisième semaine, et ont un taux maximum au cours des quatrième ou cinquième semaine .

C'est l'apparition de ces agglutinines, et, plus encore, l'augmentation de leur taux d'un prélèvement à l'autre qui signe une infection récente. Un taux d' I/20 ème dans un échantillon n'a guère qu'une valeur de présomption, bien que certains auteurs le considèrent comme suffisant. (23). Là encore, le pourcentage des

.../...

résultats positifs varie grandement avec les auteurs et avec leurs statistiques : de 20 % à 56 %. Et il s'en trouve toujours pour soutenir que ce pourcentage est en rapport avec la gravité de l'affection ; opinion qui est largement battue en brèche par la majorité des auteurs.

On retrouve également cette réaction positive dans d'autres atteintes que celle due au Mycoplasma pneumoniae ; mais le taux est plus faible, et surtout moins fréquemment retrouvé.

Ces deux réactions non spécifiques, - la recherche des agglutinines froides, et celles des agglutinines anti-streptocoque MG-, confrontées, aboutissent à une certitude diagnostique presque totale ; bien souvent même ; des taux élevés dans chacune des deux réactions signent une affection assez grave.

Dans ce but diagnostique, la meilleure réaction semble être celle des agglutinines froides.

II- Méthodes biologiques spécifiques de diagnostic de la pneumonie atypique primitive.

Généralement, dans un cas patent de pneumonie atypique primitive, on n'attend pas les résultats des taux d'agglutinines froides et d'agglutinines pour le streptocoque MG, on essaye, avant, d'isoler l'agent responsable, et de mettre en évidence des anticorps spécifiques.

A) Recherche du Mycoplasma pneumoniae.

a)- Prélèvements.

Le prélèvement est différent selon le lieu de recherche. Pour toutes les affections respiratoires, on recueille, au cours de la journée, les produits d'expectorations ou de lavages de gorge ou de nez, pratiqués avec de l'eau distillée, additionnée de IO % de bouillon, ou de sérum physiologique.

En cas de décès, nous l'avons vu, on peut recueillir des fragments de plèvre ou de parenchyme pulmonaire, qui seront à ce moment broyés au mortier, et mis en suspension dans du sérum physiologique.

C'est à l'aide d'un liquide conservateur, telle la solution de HANKS, que les prélèvements sont conservés, puis additionnés de Pénicilline et de Polymyxine, pour préserver les échantillons de toute contamination par un autre germe, puisque le Mycoplasma pneumoniae est lui-même résistant à ces deux antibiotiques.

Les prélèvements sont tout de suite ensemencés et conservés en congélateur à une température de -60°.

b)- Isolement.

On réalise cet isolement, soit par culture sur milieu gélosé riche, (milieu de CHANOCK), soit sur culture de tissus, soit par inoculation à l'oeuf embryonné.

I) Isolement sur milieu gélosé.

On ensemence 0,I ml du produit de lavage de gorge ou

.../...

d'expectoration sur le milieu P.P.L.O. Difco, additionné de 20 ml. de sérum de cheval inactivé, et de IO ml. d'extrait frais de levure à 25 %, le tout coulé en boîte de pétri.

On met en incubateur à 37°, et on observe tous les deux jours.

On met alors le Mycoplasma pneumoniae en évidence par ses colonies caractéristiques, d'un diamètre oscillant entre 20 et IOO microns, granuleuses, incrustées dans la gélose, sans zône périphérique, et donnant l'aspect classique de mûre. Elles apparaissent entre le sixième et le douzième jour .

Pour confirmer l'identification du Mycoplasma pneumoniae on prendra en considération, soit ses caractères culturaux et métaboliques, soit la méthode d'immunofluorescence.

- Caractères culturaux et métaboliques : L'identification du Mycoplasma pneumoniae est rendue facile grâce au seul aspect de la culture ; au fait qu'il ne se développe pas sur un milieu dépourvu de sérum et de jaune d'oeuf ; au fait qu'il fermente le glucose, le xylose, le mannose, le maltose, la dextrine et l'amidon ; mais surtout, au fait qu'il produit une hémolyse franche, du type béta, ce qui le différencie tout de suite des autres microorganismes de son espèce . (Cette hémolyse se produit sur une gélose au sang de cobaye).

- Méthodes d'immunofluorescence : Quand la culture a été faite sur milieu solide, on prélève un ou deux fragments de gélose, sur lesquels on peut relever quelques colonies ; on applique ces fragments sur des lames, et, par un procédé de filtration chaude à l'aide de gélose, on fixe les colonies sur la lame. Ce n'est qu'après

.../...

lavage et séchage des lames que l'on procèdera à l'identification des colonies par l'immunofluorescence directe.

2) Isolement par cultures de tissus.

On utilise des cellules rénales de singe Rhésus, sur lesquelles on ensemence 0,2 ml de produit recueilli (bien souvent de lavage de gorge). Au quinzième jour, on récolte cellules et liquide de survie, et on inocule le tout dans la cavité amniotique d'oeufs incubés de I3 jours. On laisse incuber 6 jours, puis on prélève poumons et trachée afin d'y effectuer alors une recherche indirecte par la méthode d'immunofluorescence.

3) Isolement par inoculation à l'embryon de poulet.

On procède de la même manière que précédemment, mais le premier passage se fait dans la cavité amniotique d'oeufs incubés de I2 à I4 jours.

Là encore, on recueille poumons et trachée de l'embryon utilisé pour le second passage, on en fait des coupes fines, et on cherche à mettre en évidence le Mycoplasma pneumoniae par les méthodes d'immunofluorescence directe ou indirecte, en employant des sérums de référence humain ou animal.

Récemment, par cette méthode, on a pu déceler, dans les bronches de l'embryon de poulet inoculé, après coloration par le Giemsa, ou examen au contraste de phase et en fluorescence de coupes colorées par l'acridine-orange, des formations cocciformes. Ces formations se trouvent toujours à la surface de l'épithélium bronchique.

.../...

4) Isolement par inoculation à des animaux sensibles.

Ce sont le hamster ou le rat du coton.

Cette inoculation s'effectue par voie nasale, à partir de produits pathologiques, tels de lavage de gorge par exemple.

Cette méthode n'est pas utilisée dans la pratique courante, pour un but diagnostique.

B) Diagnostic sérologique de la pneumonie atypique primitive.

Par la sérologie, on peut mettre en évidence des anticorps spécifiques par trois méthodes différentes : l'immunofluorescence indirecte, la réaction de fixation du complément et la recherche des anticorps neutralisants.

a) Méthode d'immunofluorescence indirecte.

Elle se réalise avec deux prélèvements de sérum, éloignés dans le temps, le prélèvement précoce étant réalisé avant le septième jour de la maladie, et le prélèvement tardif entre le quinzième et le vingtième jour .

On utilise des coupes de poumons, de trachée et de bronches d'embryons de poulets infectés par une souche de référence de Mycoplasma pneumoniae (souche prototype MAC d'EATON).

Sur ces coupes, on fait d'abord agir des dilutions du sérum du malade (du I/IO ème au I/280 ème) dans du sérum humain, ou dans du sérum de cobaye frais ; puis, après lavage, on fait agir l'ensemble "sérum anti-globuline humaine et isothiocyanate de fluo-

.../...

-rescéine". Le titre des anticorps est donné par la plus haute dilution produisant une fluorescence nette. Les sérums qui, dilués au I/I0 ème, ne donnent aucune fluorescence, sont considérés comme négatifs.

Ces anticorps apparaissent entre la deuxième et la troisième semaine et leur taux atteint son maximum dans les troisième et quatrième semaines. Leur titre est supérieur au I/80 ème, et monte jusqu'au I/I60 ème.

Ces anticorps persistent particulièrement longtemps dans le sérum, et on a noté leur présence pendant les I8 mois qui suivent l'infection.

b) Réaction de fixation du complément.

Elle est assez facile à réaliser. Elle est pratiquée en présence d'un antigène préparé à partir d'une culture de la souche de référence MAC du Mycoplasma pneumoniae, d'abord en bouillon, puis sur gélose P.P.L.O. Cet antigène doit être titré et ne pas présenter de pouvoir anti-complémentaire. La réaction se réalise à froid, pendant I8 heures.

Elle se prépare fréquemment à l'aide de la micro-technique de Sever : avec deux unités de complément, incubées à 4°, après addition d'hématies de mouton sensibilisées. Le taux est obtenu pour la plus haute dilution du sérum pourlaquelle 75 % au moins d'hématies de mouton ne sont pas utilisées.

Cette réaction est moins sensible que la réaction d'immunofluorescence : en effet, on constate que l'on ne décèle pas d'anticorps fixant le complément chez 20 % des sujets ayant un sérum

.../...

positif en réaction d'immunofluorescence. Ces deux sortes d'anticorps apparaissent, d'ailleurs à peu près au même moment, et à des taux à peu près identiques.

Mais il faut signaler que, dans des prélèvements systématiques effectués chez des sujets normaux, donneurs de sang, la réaction de fixation du complément est positive dans 54 % des cas, à un taux au moins égal à I/8 ème.

c) Réaction de neutralisation.

- Méthode de séro-neutralisation chez l'animal :

Les anticorps neutralisants peuvent être mis en évidence chez le hamster ou chez le rat du coton. On connaît au départ la dose nécessaire pour produire des lésions pulmonaires ; on procède alors à des essais de neutralisation avec des dilutions successives du sérum du malade, et on constate l'existence ou non de protection de l'animal contre l'effet pathogène du Mycoplasma pneumoniae.

Cette méthode n'est actuellement plus utilisée sur le plan diagnostique, mais sert toujours dans un but de recherches.

- Technique de WALLACE et CLYDE (5I) :

Elle est fondée sur l'inhibition de la croissance du Mycoplasma pneumoniae, en milieu solide (gélose), autour de disques de papier-filtre imprégnés d'antisérum.

Cette réaction donne des résultats intéressants, bien que non encore entrée dans les mœurs ; elle est plus simple que la réaction de fixation du complément, et fait espérer l'identification de plus de I50 espèces de Mycoplasmes humains.

.../...

Ces trois méthodes, d'immunofluorescence indirecte, de fixation du complément et de neutralisation, sont spécifiques. Il faut remarquer surtout la réaction d'immunofluorescence indirecte qui est la plus spécifique : elle s'est toujours montrée négative dans d'autres affections respiratoires, dues, tant à Miyagawanella ornithosis, qu'aux virus grippaux A et B et aux adénovirus.

Il faut cependant signaler, dans une entité clinique telle que la pneumonie atypique primitive, la possibilité de réactions sérologiques positives au Mycoplasma pneumoniae, et à un autre virus ; on pense alors à une infestation successive des deux micro-organismes, et à l'élaboration successive des deux sortes d'anticorps. On étudie alors les relations entre les réactions sérologiques para-spécifiques (hémagglutinines à froid, agglutinines pour le streptocoque MG), et les réactions sérologiques spécifiques (immunofluorescence, fixation du complément).

Le pourcentage de positivité entre les deux réactions les plus couramment utilisées dans un diagnostic (c'est-à-dire immunofluorescence et hémagglutinines à froid), est très variable à travers les différentes statistiques. Il varie de 20 % à 45 %.

Enfin, dans 25 % à 30 % des cas d'infections certaines à Mycoplasma pneumoniae, la réaction d'hémagglutinines à froid est négative ; c'est alors que sont justifiées les réactions sérologiques spécifiques.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT - PROPHYLAXIE

TRAITEMENT DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES A MYCOPLASMA PNEUMONIAE

In vitro, le Mycoplasma pneumoniae est sensible à certains antibiotiques, telles la streptomycine, la kanamycine et les tétracyclines.

Mais in vivo, il est vite apparu que ce microorganisme était résistant, en premier lieu à toutes les pénicillines, et même à la streptomycine. Il reste sensible, dans une certaine mesure, la kanamycine ; mais ce sont surtout les tétracyclines qui agissent sur lui avec certitude.

La dose habituelle de tétracyclines à administrer varie selon les auteurs ; elle va de un à deux grammes par 24 heures ; pour notre part, nous préférons deux grammes par 24 heures en dose d'attaque, par voie buccale.

Cette posologie doit être maintenue trois jours environ après la normalisation de la température centrale ; le malade y est donc soumis six jours environ. En effet, on obtient une nette réduction de la période fébrile, mais surtout une action manifeste sur les signes pulmonaires, sur les signes généraux et un nettoyage presque intégral des lésions radiologiques, lorsqu'elles ont existé.

Ce traitement peut également être administré par voie veineuse, à la dose de 500 mg à 1 g au maximum par 24 heures.

Il est souligné le faible nombre de résistances opposées à ce traitement, mais il apparaît essentiel, dans ce traitement par les tétracyclines, pour qu'il soit efficace, d'être mis en oeuvre

.../...

rapidement (33).

De plus, on a prouvé, malgré un traitement correct et mis en oeuvre dès l'entrée, que de nombreux Mycoplasma restaient présents chez le malade, longtemps après sa guérison clinique.

Enfin, on ne relève aucune contre-indication patente à ce traitement.

PROPHYLAXIE DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES A MYCOPLASMA PNEUMONIAE

La seule mesure de protection -toute relative- à proposer actuellement, est bien sûr, une hygiène stricte, surtout dans les collectivités, pendant les périodes d'épidémies. Mais la protection reelle serait une vaccination.

A l'heure actuelle, aucun vaccin n'est encore commercialisé pour la prophylaxie des affections respiratoires à Mycoplasma pneumoniae, et en particulier de la pneumonie atypique primitive.

On a remarqué, grâce à des expérimentations chez des volontaires, que les sujets inoculés avec des souches de Mycoplasma pneumoniae cultivees sur milieu gélosé, présentaient une infection plus discrète, et surtout moins fébrile que les sujets inoculés avec une souche cultivée sur culture de tissu. (I2) Cette méthode donnait donc de réels espoirs, mais ceux-ci furent rapidement détruits par l'apparition, certes atténuée, mais certaine, d'une maladie chez certains volontaires.

Aussi a-t-on essayé la préparation d'une souche inactivée.

C'est JENSEN et SENTERFEIT (27) qui ont le mérite du premier essai de vaccination par cette méthode, en I965.

La souche employée est préparée par passages successifs sur oeuf et en cultures de tissus d'oeufs embryonnés, puis en cultures de tissus de rein de singe, puis I87 fois sur gélose au sérum de cheval, et enfin 3 fois sur milieu au jaune d'oeuf.

.../...

Cette souche est ensuite traitée par une solution au I/2000 ème de formaldéhyde, à 37° pendant 6 heures, puis une nuit à 4°. La suspension est ensuite centrifugée à 5000 tours par minute.

Le culot de centrifugation est ensuite remis en suspension dans une solution salée de Earlé, tamponnée à pH 7,4, et contenant une solution de formaldéhyde au I/4000 ème, et 200 unités par millilitre de sulfate de streptomycine, sulfate de néomycine et sulfate de polymyxine.

Le volume est ajusté pour donner une concentration de 60 fois par rapport au milieu initial de culture.

A l'expérimentation, on note l'apparition d'anticorps chez des lapins et des singes ; le pouvoir protecteur du vaccin est ensuite apprécié chez le hamster, où l'on constate que les sujets vaccinés présentent une résistance nette à l'administration d'une souche virulente, alors que les témoins ont les poumons farcis de colonies de Mycoplasmes.

Enfin, le vaccin est essayé chez l'homme (36). Il est bien toléré chez 36 sujets. On note une élévation du taux des anticorps neutralisants (inhibant la croissance dy Mycoplasme) chez 25 sujets sur 30 ; on note une protection presque totale contre l'infestation, et les résultats sont encore meilleurs chez les sujets qui, avant la vaccination, présentaient un taux d'anticorps nul ou bas.

Il ne reste plus à ce vaccin qu'à recevoir son application clinique.

CONCLUSIONS

Le Mycoplasma était, il y a quelques années encore, pratiquement inconnu. Grâce à quelques chercheurs - Il faut surtout citer EATON, CHANOCK et HAYFLICK, mais bien d'autres se sont penchés sur ce problème -, ce microorganisme, et particulièrement l'espèce Mycoplasma pneumoniae, a été mieux étudié et nos connaissances à son sujet se sont considérablement accrues depuis lors.

Sur le plan morphologique, nous avons la certitude que les Mycoplasmes sont, de tous les organismes ayant une existence libre, les plus petits.

Sur le plan clinique, nous savons que ces microorganismes sont fréquemment pathogènes. Ils atteignent d'ailleurs maints organes différents. Mais c'est encore une fois sur le rôle de Mycoplasma pneumoniae que nous sommes le plus renseignés : il est l'agent responsable d'une entité morbide connue sous le vocable de " pneumonie atypique primitive". Encore faut-il, nous l'avons vu, admettre son rôle dans de nombreuses atteintes, toutes très diverses les unes des autres.

Après cette étude, il convient d'adopter une attitude pratique rigoureuse : Devant toute affection respiratoire fébrile n'ayant fait la preuve, ni de son origine virale, ni de son origine bactérienne, le praticien doit, à l'heure actuelle, penser à la responsabilité possible de Mycoplasma pneumoniae. Il doit alors s'adresser au laboratoire pour la recherche de ce microorganisme dans un

.../...

produit pathologique (le plus souvent, expectoration, salive ou produit de lavage du nez) ; si aucune preuve ne lui est alors fournie, il doit mettre en oeuvre les recherches sérologiques spécifiques qui sont actuellement à sa disposition.

Les Mycoplasmoses humaines, et particulièrement les atteintes à Mycoplasma pneumoniae, qu'il s'agisse d'affections bâtardes, atypiques, même non fébriles, ou, à plus forte raison, de la classique pneumonie atypique primitive, sont aujourd'hui assez fréquentes pour que le clinicien ne les omette jamais de ses probabilités diagnostiques.

BIBLIOGRAPHIE

I- ALEXANDER E.R., FOY H. ., KENNY G.E., KRONAL R.A., MC MAHAN R., CLARKE E.R., MC COLL W.A. et GRAYSTON J.T.-Pneumonia due Mycoplasma pneumoniae : its incidence in the Membership of a Cooperative medical Group. New Eng. J. Med., 1966, 275, 131.

2- ANDERSON D.R., HOPPS H.E. et BARILLE M.F.- A comparison of untrastructure of several Rickettsiae, Ornithosis virus, and Mycoplasmas in tissus cultures. J. Bact., 1965, 90, 1387.

3- BERVEN H.- Infections with EATON agent in pneumonia. Acta. Med. Scand. 1965, 178, 751-757.

4- BONARD E.C.- Ungenre méconnu : les Pasteurelles. Un genre "nouveau" : les Mycoplasmes. Schweiz. Med. Wschr., 1967, 47, 1571-1576

5- CARAVANO R., SCHMITT-SLOMSKA J. et MOZZICONASSI P.- Les Mycoplasmes humains. Relations avec les bactéries et les virus. Rôle éventuel en pathologie. Ann. Pediat. (Paris), 1966, 42, 333-338.

6- CHANOCK R.M.-The role of Mycoplasma (pleuropneumonia like organisms) in human disease. New. Eng. J. Med. 1965, 273, 1199-1257.

7- CHANOCK R.M. et DIENES L.- Mycoplasma pneumoniae : proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (EATON agent). Science, 1963, 140, 662.

8- CHANOCK R.M. et FOX H.H.- Growth of laboratory and naturally occuring strains of EATON agent in monkey kidney tissus cultures.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 105, 371-376.

9- CHANOCK R.M., HAYFLICK L. et BARILE M.F.- Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a P.P.L.O. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1962, 48, 41-49.

10- CLYDE W.A. Jr. et Coll.- Mycoplasma infections in childhood. Pediatrics, 1967, 40, 669-684.

11- COPPS S.C., ALLEN V.D., SUELTMANNS. et EVANS A.S.- A community outbreak of Mycoplasma pneumoniae. Jama, 1968, 204, 123-128.

12- COUCH R.B., CATE T.R., CHANOCK R.M. et BETHESDA A.- Infection with artificially propagated EATON agent. Implications for development of attenuated vaccine for cold agglutinine positive pneumonia. Jama, 1964, 187, 442-447.

13- DECARCQ M.G. et LEE F.A.-"Mycoplasma pneumoniae" pneumonia. Massive pulmonary involvment and pleural effusion. Jama, 1965, 194, 1010-1011.

14- DIENES L.- Morphology and nature of the pleuropneumonia group of organism. J. Bact., 1945,50, 441-458.

.../...

I5- EATON M.D. et MEIKLEJOHN G.- Studies on the etiology primary atypical pneumonia. A filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters, and chick embryos. J. Exp. Med., I944, 79, 649-669.

I6- EVANS A.S. et BROBST M.- Bronchitis and Pneumonia in University of Wisconsin students. New. Eng. J. Med., I96I, 265, 40I-409.

I7- EVANS A.S. et coll.- Mycoplasma pneumoniae infections in University of Wisconsin students. Amer. Rev. Resp. Dis., I967, 96, 237-244.

I8- FREUNDT E.A.- Morphological studies of the peripneumonia organism. Acta. Path. Microbiol. Scand., I952, 3I, 508-529.

I9- Freundt E.A.- The Mycoplasmataceae. Acta. Path. Microbiol. Scand., I954, 34, I27.

20- GEORGE R.B., WEILL H., RASCH J.A., MOGABGAB W.J. et ZISKIND M.M.- Roentgenographic appearance of viral and mycoplasmal pneumonias. Amer. Rev. Resp. Dis., I967, 96, II44-II50.

2I- GRAYSTON J.T. et coll.- Mycoplasma pneumoniae infections. Clinical and epidemiologic studies. Jama, I965, I9I, 369-374.

22- GRAYSTON J.T. et coll.- Mycoplasmas (P.P.L.O.) in human diseases. D. ., I967, I, 39.

23- GRIFFIN J.P. et CRAWFORD Y.E.- Mycoplasma pneumoniae, in primary atypical pneumonia. Jama, I965, I93, IOII-IOI6.

24- GRUNHOLZ G.- Pleuropneumonieartige mikroorganismen bei "Virus pneumonien". Klin. Wschr., I950, 28, 480.

25- HAYFLICK L. et CHANOCK R.M.- Mycoplasma species of man. Bact. Rev. I965, 29, I85-22I.

26- JANSSON E., WAGER O., STENSTROM R., KLEMOLA E. et FORSSELL P.- Studies on EATON P.P.L.O. pneumonia. Brit. Med. J., I964, I, I42-I45.

27- JENSEN K.E. et SENTERFEIT L.- An inactivated Mycoplasma pneumoniae vaccine. Jama, I965, I94, 248-252.

28- JONCAS J.H., WILLIAMS R., BERTHIAUME L., BEAUDRY P. et PAVILANIS V.- Diagnosis of viral respiratory infections by electron microscopy. The Lancet, I969, I, 956-959.

29- KLIENEBERGER E.- The natural occurence of pleuropneumonia like organisms in apparent symbiosis with Streptobacillus moniliformis and other bacteria. J. Path. Bact., I935, 40, 93-I05.

.../...

30- LILIENEBERGER-NOBEL E.- Pleuropneumonia-like organisms in genital infections. Brit. Med. J., 1959, I, 19.

31- LIEBER EISTER K.- Morphology of the P.P.L.O. and L-forms of proteus. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, 79, 326-343.

32- LIU C.- Studies of primary atypical pneumonia.I. Localisation, isolation, and cultivation of a virus in chick embryos. J. Exp. Med., 1957, 106, 455-467.

33- MAISEL J.C., BABBITT L.H. et JOHN T.J.- Fatal Mycoplasma pneumoniae infection with isolation of organism from lung. Jama,1967, 202, 287-290.

33 bis- MARTE J.- La place des Mycoplasmes en pathologie humaine. Thèse de Méd. Montpellier, 1967, n°38.

34- MOGABGAB W.J.- Acute respiratory illnesses in university (1962-1966), military and industrial populations. (1962-1963). Amer. Rev. Respir. Dis., 1968, 98, 359-379.

35- MOGABGAB W.J.- Mycoplasma pneumoniae and adenovirus respiratory illnesses in military and university personnel (1959-1966). Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 97, 345-358.

36- MOGABGAB W.J.- Protective effects of inactive mycoplasma pneumoniae vaccine in military personnel (1964-1966). Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 97, 359-365.

37- MOUSTARDIER G.- Mycoplasma. Etude générale. Rôle dans les infections humaines. J. Med. Bordeaux. 1966, 143, 713-738.

38- MUFSON M.A.- Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Illinois Med. J., 1968, 133, 267-272.

39- MUFSON M.A. et coll.- The role of viruses, mycoplasmas and bacteria in acute pneumonia in civilian adults. Amer. J. Epidem., 1967 86, 526-544.

40- NEWHAM A.G. et coll.- An in vitro comparison of the effect of some antibacterial, antifungal and antiprotozoal agents on various strains of Mycoplasma (pleuropneumonia-like : P.P.L.O.). J. Hyg., 63, 1-23.

41- PEASE P. et LANGHTON N.- Structure antigènique des P.P.L.O. et de la bactérie associée. J. Gen. Microbiol., 1965, 41, 299.

42- PETERSON O.L., HAM T.H. et FINLAND M.- Cold agglutinins in primary atypical pneumonias. Science, 1943, 97, 167-168.

.../...

43- SMITH C.B.- Mycoplasma pneumoniae infections in volunteers. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1967, 143, 471-483.

44- SOBESLAVSKY O., BRUCKOVA L. et MERDEGEN D.- A contribution on the ecology of Mycoplasma pneumoniae infections. J. Hyg. Epidem. 1965.

45- SOHIER R., LEJEUNE M., MONNET P., FRANCOIS R., DANJOU R., HARTE-MANN E., SEPETJIAN M. et MUHET Cl.- Pleurésies et pleuropneumopathies à Mycoplasma pneumoniae chez l'enfant. Presse Med., 1968, 76, 2463-2465.

46- SOHIER R. et SEPETJIAN M.- Infections à Mycoplasmes chez l'homme. Presse Med., 1968, 76.

47- THIVOLET J., SOHIER R., PICARD M. et BLANC G.- Application de la méthode d'immunofluorescence au diagnostic de la pneumopathie due au Mycoplasma d'EATON. Ann. Inst. Pasteur (Paris), 1963, 105, 749-756.

48- TRUNER J.C.- Development of cold agglutinins in atypical pneumonias. Nature (London), 1943, 151, 419-420.

49- VILDE L., GEOFFROY H., BRUNOIS J.P., LEUTENEGGER M., LACOUR F., DUFOUR M. et CARON J.- Affections aiguës à Mycoplasma pneumoniae. A propos de six observations. (Aparaître).

50- VILDE L., LEUTENEGGER M., DRPSY G., DUFOUR M. et CARON J.- Pneumopathies à agents d'EATON, à propos d'une observation avec anémie hémolytique. (A paraître).

51- WALLACE A. et CLYDE J.R.- Mycoplasma species identification, based upon growth inhibition by specific antisera. J. Immun., 1964, 92.

Ce travail a été effectué grâce à la collaboration de la Clinique Médicale (Service de Monsieur le Professeur VILDE), et du Service de Médecine Générale A (Service de Monsieur le Professeur GEOFFROY), du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims.

Nous les en remercions vivement.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I

Page

GENERALITES

- Introduction..... I
- Historique..... 2

CHAPITRE II

ETUDE GENERALE DU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

- Classification..... 4
- Espèces humaines de Mycoplasmes actuellement connues.. 5
- Rapports entre formes "L" des bactéries et Mycoplasmes..... 8
- Etude bactériologique des Mycoplasmes..... II

I) - Morphologie et mode de reproduction..... II

II) - Structure au microscope électronique..... I4

III) - Cultures de Mycoplasma..... I6

- Nutrition et métabolisme des Mycoplasmes..... 20
- Propriétés biochimiques et métaboliques des Mycoplasmes..... 23
- Structure et parentes antigèniques..... 25
- Sensibilité aux antibiotiques et aux agents chimiques. 27
- En résumé : Nature et caractères généraux des Mycoplasmes..... 28

.../...

CHAPITRE III

Page

PATHOLOGIE DU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

- Le rôle du Mycoplasma pneumoniae en pathologie humaine..... 29

I) - Etude de la pneumonie atypique primitive..... 30

A) Historique et infections expérimentales..... 30
B) Signes cliniques..... 33
C) La radiographie..... 35
D) La bronchoscopie..... 36
E) Le laboratoire..... 36
F) Les formes cliniques..... 37
G) L'évolution..... 39
H) La sérologie..... 40
I) L'épidémiologie. L'importance de la maladie.... 41

II) - Etude des autres atteintes dues à Mycoplasma pneumoniae..... 45

A) Les pleurésies..... 45
B) Les autres affections dont est responsable Mycoplasma pneumoniae..... 46

III) - Etude de l'observation d'une affection fatale à Mycoplasma pneumoniae..... 48

IV) - Etude des cas observés dans notre service..... 59

- Méthodes générales d'identification des affections à Mycoplasma pneumoniae..... 77

I) - Diagnostic biologique des affections à Mycoplasma pneumoniae..... 77

A) Données cliniques et épidémiologiques..... 78
B) Réactions sérologiques para-spécifiques..... 78

II) - Méthodes biologiques spécifiques de diagnostic de la pneumonie atypique primitive..... 82

A) Recherche du Mycoplasma pneumoniae..... 83
B) Diagnostic sérologique de la pneumonie atypique primitive..... 86

.../...

CHAPITRE IV

Page

TRAITEMENT - PROPHYLAXIE

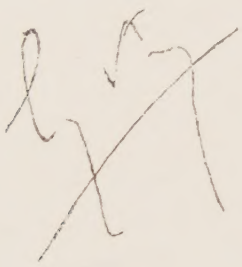
- Traitement des affections respiratoires à Mycoplasma pneumoniae..... 90

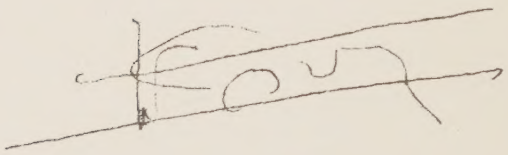
- Prophylaxie des affections respiratoires à Mycoplasma pneumoniae..... 92

CONCLUSIONS 94

BIBLIOGRAPHIE ..... I à IV

Vu, le Président de thèse,



Vu et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
REIMS,